УКРАИНСКАЯ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
УКРАИНСКИЙ НИИ СОЦИАЛЬНОЙ И СУДЕБНОЙ ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

ОСНОВЫ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

ПОСОБИЕ

Под редакцией
чл.-корр. Крымской АН,
доктора медицинских наук,
профессора О.Г.Сыропятова

Киев-2007

Олег Сыропятов

Основы психофармакотерапии: пособие для врачей

«Автор»
2007

Сыропятов О. Г.

Основы психофармакотерапии: пособие для врачей /
О. Г. Сыропятов — «Автор», 2007

Пособие предназначено для практикующих врачей – психиатров, врачей общей медицинской практики и военных врачей. Пособие содержит основные положения психофармакотерапии и предназначено для обучения врачей на курсах специализации по психиатрии, а также может быть использовано при тематическом усовершенствовании по психофармакотерапии и семейной медицине.

© Сыропятов О. Г., 2007
© Автор, 2007

Содержание

Список сокращений 7
Раздел I. Психофармакологическая пропедевтика 9
Введение 9
Глава 1.1. Классификация психофармакологических средств и общие принципы терапии 11
Глава 1.2. Принципы лечения антипсихотическими лекарственными средствами (нейролептиками) 15
Типичные терапевтические ситуации при лечении шизофрении 25
Критерии диагностики паркинсонизма, вызванного приемом нейролептиков 28
Критерии диагностики острой дискинезии, вызванной приемом нейролептиков 28
Критерии диагностики острой акатизии, вызванной приемом нейролептиков 29
Критерии диагностики нейролептической поздней дискинезии 29
Клинические проявления гиперпролактинемии 29
Глава 1.3. Антидепрессанты. принципы лечения антидепрессантами 32
Введение 32
1.3.1 Трициклические антидепрессанты (ТЦА) 33
1.3.2 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина 40
1.3.3 Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) 43
1.3.4 Атипичные антидепрессанты и антидепрессанты с новыми свойствами 45
Типичные терапевтические ситуации 50
Глава 1.4. Нормотимические препараты 52
Глава 1.5. Транквилизаторы (анксиолитики). Принципы лечения транквилизаторами 55
1.5.1 Анксиолитики 55
1.5.2 Небензодиазепиновые гипнотики 58
Глава 1.6. Ноотропные препараты и стимуляторы. Принципы лечения ноотропными препаратами. Правила назначения стимуляторов 61
1.6.1 Ноотропные препараты 61
1.6.2 Психостимуляторы 71
Глава 1.7 Лекарствнные средства для лечения болезни Альцгеймера 73
Заключение 75
Рекомендованная литература 76
Раздел II. Актуальные проблемы клинической психофармакологии 78
2.1 Типология психомоторного возбуждения и его лечение клопиксолом 78
Результаты исследования 78

Выводы 84
Литература 84
2.2. Перспективы использования солиана при лечении шизофрении (Обзор) 85
Применение амисульприда при острых психотических эпизодах 87
Применение амисульприда на неманифестных этапах процесса 88
Литература 89
2.3. Диагностика и лечение маниакальных состояний у больных с аффективными психозами (Обзор) 91
Основные препараты для лечения маниакальных состояний 92
Принципы лечения маниакальных расстройств 94
Выбор стабилизатора настроения 95
Выбор антипсихотического средства при маниях 96
Литература 100
2.4. Алгоритм диагностики и терапия небредовой ипохондрии 101
Литература 104
2.5. Стратегия фармакологического лечения тревожных расстройств в общей медицинской практике (Лекция) 106
Литература 111
2.6 Дифференциальная диагностика и лечение пациентов с нарушениями пищевого поведения (Лекция) 113
Лечение больных с нарушениями пищевого поведения 117
Литература 119
2.7. Диагностика и лечение бессонницы в общей медицинской практике 121
Литература 125
2.8. Лекарственная терапия эпилепсии (Лекция) 127
Препараты, используемые в лечении эпилепсии 128
Диагностика и лечение эпилептического статуса 132
Лечение эпилептического статуса 132
Литература 134
2.9. Лекарственная терапия фебрильной шизофрении (Лекция) 135
Лечение фебрильной шизофрении 136
Литература 137
2.10. Применение психотропных лекарственных препаратов во время беременности (Лекция) 138
Фармакокинетика и фармакодинамика психотропных препаратов 139
Антипсихотические препараты 139
Лечение шизофрении во время беременности 140
Антидепрессанты 140
Стабилизаторы настроения 141
Программа лечения литием 141
2.11. Применение психотропных лекарственных препаратов в период кормления грудью (Лекция) 143
Антипсихотические препараты 143

Антидепрессанты 143
Нормотимики 144
Анксиолитики 144
Типичные клинические ситуации 144
Литература 145
Приложения 146
Приложение 1 146
Литература 161
Приложение 2. Вопросы для самоконтроля 163
Сведения об авторах 167

Олег Геннадьевич Сыропятов, Наталия Александровна Дзеружинская, Елена Игоревна Аладышева Основы психофармакотерапии: пособие для врачей

Список сокращений

МКБ-10 Международная классификация болезней 10–го пересмотра
МАО моноаминооксидаза
МАО – А моноаминооксидаза типа А
ЦНС Центральная нервная система
ГАМК гамма – аминомасляная кислота
ВОЗ Всемирная Организация Здравоохранения
ИМАО Ингибиторы моноаминооксидазы
СИОЗС селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ЭПС экстрапирамидный синдром
5НТ серотониновые рецепторы
D дофаминовые рецепторы
А (α) альфа – адренергические рецепторы
Н гистаминовые рецепторы
М мускариновые рецепторы
ТЦА трициклические антидепрессанты
АТФ, аденозинтрифосфорная кислота
АДФ аденозиндифосфорная кислота
цАМФ циклоаденозинмонофосфорная кислота
РНК рибонуклеиновая кислота
ГЭБ гематоэнцефалический барьер

Посвящается памяти коллеги, рыцаря науки, доктора медицинских наук Валентина Борисовича Литвинова

Литвинов Валентин Борисович, родился 6 июля 1935 года в Киеве. В 1960 году окончил Киевский медицинский институт им. А. А. Богомольца. С 1960 по 1962 гг. работал врачом – ординатором в Черкасской областной психоневрологической больнице.

Научно – практическая деятельность В. Б. Литвинова связана с психиатрией, психофармакологией, психотоксикологией и наркологией. С 1962 года по 1991 год – аспирант, младший научный сотрудник, старший научный сотрудник (руководитель научной группы по психотоксикологии), главний научный сотрудник Института фармакологии и токсикологии АМН Украины, доктор медичних наук.

С 1991 по 1992 годы заместитель директора по научной работе Научно – исследовательского института народной медицини Ассоциации народной медицини МЗ Украины. С 1992 по 1994 годы – советник по медицинским вопросам представителя Президента Украины в Московском районе г. Киева.

С 1994 по 1999 годы – заместитель Председателя, главный научный сотрудник Комитета по контролю за наркотиками, главный научный сотрудник Фармакологического комитета МЗ Украины.

С 2000 по 2006 годы работал в Украинском научно – исследовательском институте социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины главным научным сотрудником отдела медико – социальных проблем терапии психических расстройств и руководителем лаборатории биохимии и патофизиологии зависимых состояний отдела проблем наркологии.

Основная направленность научной деятельности состояла в изучении проблем экспериментальной и клинической психиатрии и наркологии, а также психофармакотерапии. В. Б.Литвиновым опубликовано около 200 научных работ, получено 12 свидетельств об изобретениях и инновациях. Соавтор лекарственных препаратов: алоксим, корвалдин и др.

Раздел I. Психофармакологическая пропедевтика

Введение

Широкое распространение психических расстройств в популяции, недостаточное развитие психиатрической помощи и высокий уровень коморбидности психических и соматических расстройств делает актуальным знание основ психофармакотерапии врачами всех специальностей.

Современные тенденции развития психиатрии требует выявления, диагностики и лечения психических расстройств не только в психиатрических стационарах или в диспансерах, но и в общемедицинской практике. Это связано с деинституализацией психиатрии, сближением психиатрии с общей медициной и более гуманным отношением к больным – стремлением удалить привычные «ярлыки» психически больных. Современная международная классификация психических и поведенческих расстройств МКБ-10 нацелена на точную научную и достоверную статистическую и клиническую диагностику психических и поведенческих расстройств. Вместе с тем, в практике встречаются психические расстройства, не достигшие достаточной полноты симптоматики по МКБ-10, но требующие врачебного вмешательства. Такие расстройства могут квалифицироваться как субклинические психические расстройства и успешно лечиться врачами общей практики под руководством консультирующих психиатров в соответствии с «концепцией консультирования и взаимодействия». Своевременное назначение психотропных препаратов на ранних стадиях психического расстройства снижает затраты на лечение таких больных и предотвращает развитие таких тяжелых осложнений, как суициды и агрессия. Сочетание соматических заболеваний с психическими расстройствами также требует назначения психотропных средств.

Таким образом, актуальность изучения врачами общей практики психофармакотерапии диктуется современным уровнем развития медицины.

Понятие «psychopharmakon» впервые встречается в трудах богослова Lorichius (1548). В 1920 г. Macht определил понятие «психофармакология». Современная эпоха психофармакологии начинается с 50–х годов XX века и связана с введеним в практику первого нейролептика – хлорпромазина французскими учеными Delay и Deniker в 1952 г. ввели понятие «нейролептической» терапии.

История антидепрессантов начинается с 1957 г. с обнаружения антидепрессивных свойств у некоторых противотуберкулезных препаратов, относящихся по современным классификациям к группе ингибиторов моноаминоксидазы (МАО). Использовать этот «побочный» эффект для лечения депрессии предложил Klihn. В 1960 г. американский исследователь Axelrod установил механизм действия трициклических антидепрессантов (прямое влияние этих веществ на пресинаптический захват серотонина и норадреналина в синапсах нейронов ЦНС) и получил за эти исследования Нобелевскую премию.

В 1954 г. Sternbach синтезировал первый бензодиазепиновый транквилизатор хлордиазепоксид, высокую терапевтическую активность которого в отношении тревоги в том же году обнаружил Berger.

Антиманиакальные свойства лития, выявленные австралийским психиатром Cade в 1949 г., послужили основанием для выделения еще одной группы психотропных лечебных средств – нормотимиков.

Группа ноотропных препаратов начала формироваться в 1963 г., когда у некоторых производных ГАМК были выявлены свойства активировать когнитивные процессы.

Первый симпатомиметик – амфетамин – был синтезирован в 1935 г.

Таким образом, середина XX века была знаменательна созданием 6 важнейших классов психотропных средств: нейролептики (антипсихотические средства), антидепрессанты и нормотимики, транквилизаторы, ноотропы и стимуляторы. Введение в практику психотропных средств произвело переворот в лечении психических расстройств и послужило развитию новой научной дисциплины – психофармакологии.

Глава 1.1. Классификация психофармакологических средств и общие принципы терапии

Существуют химические, нейрофизиологические, электроэнцефалографические, фармакологические классификации психотропных средств. Однако, наиболее приемлемой является клиническая классификация, предложенная Delay (1976). Согласно этой классификации, все психотропные препараты делятся на три группы: 1) психолептики (нейролептики/антипсихотические средства, гипнотические вещества, транквилизаторы); 2) психоаналептики, или психостимуляторы (антигипнотические вещества – «пробуждающие амины», антидепрессанты и прочие стимуляторы); 3) психодизлептики, или психотомиметические вещества – галлюциногены.

Последние десятилетия ознаменовались значительным ростом новых психотропных средств, соединяющих различные психотропные эффекты с избирательностью действия на психопатологическую симптоматику. Большинство клиницистов продолжают пользоваться классификацией, предложенной в 1969 г. научной группой ВОЗ. В соответствии с этой классификацией все психотропные средства подразделяются на семь классов:

1) нейролептики/антипсихотические средства;
2) транквилизаторы/анксиолитики;
3) антидепрессанты;
4) нормотимики;
5) ноотропы/ноэтики;
6) психостимуляторы;
7) психодизлептики.

Собственно психотропным терапевтическим действием обладают препараты первых четырех классов. Ноотропы/ноэтики можно определить как группу «нейрофармакотерапии». В класс ноэтиков по современным представлениям входят ноотропы, психоэнергизаторы, психостимуляторы, нейропептиды и адаптогены. Психодизлептики не используются в клинической практике.

Все **нейролептики/антипсихотические средства** успокаивают, угнетают и тормозят нервную систему. Они купируют состояния психомоторного возбуждения, бред, галлюцинации и другие проявления психозов. По химическому строению это различные препараты, имеющие свой спектр психотропной активности и побочных эффектов. Соматические побочные эффекты весьма значительны у первых представителей этого класса веществ – производных фенотиазина. Неврологические осложнения – у производных бутирофенона. Требования к современным нейролептикам, помимо психотропной активности, включают минимум побочных эффектов. В связи с синтезом нейролептических препаратов с новыми свойствами предлагается использовать для этой группы лекарственных средств термин **«антипсихотические»** препараты.

Для сравнения антипсихотических препаратов Мосолов (2000) предложил учитывать свойства «идеального антипсихотического средства»:

• Широкий спектр биохимического и клинического действия.

• Одновременная эффективность при различных синдромальных вариантах и стадиях течения шизофрении.

• Быстрое купирование психомоторного возбуждения и галлюцинаторно – бредовой симптоматики при поддержании нормального уровня бодрствования больных.

• Коррекция негативной симптоматики.

• Возможность длительного применения без развития явлений привыкания.

• Возможность редкого приема (1 раз в день и реже).

• Хорошая переносимость (отсутствие экстрапирамидных и других соматоневрологических побочных эффектов).

• Минимальное число лекарственных взаимодействий.

Традиционно выделяют группу **транквилизаторов**, хотя еще в 1967 г. эксперты по психофармакологии ВОЗ предложили заменить это название термином «**анксиолитики»**. Основное фармакологическое действие препаратов этой группы – воздействие на тревогу (anxiety). Помимо противотревожного действия препараты этой группы устраняют беспокойство, аффективную неустойчивость, мышечное напряжение и нарушения вегетативных функций. К сожалению, бесконтрольное применение транквилизаторов привело к их негативной оценке, которая обусловлена возможностью формирования зависимости и нестойкостью терапевтического эффекта. Последнее возражение против «химического решения психологических проблем» исходило от психотерапевтов, поскольку долгий и трудный процесс перестройки личностных особенностей пациентов решался простым назначением транквилизатора.

Антидепрессанты оказывают преимущественное действие на аффективную сферу (пониженное настроение). Спектр действия антидепрессантов различен. У одних препаратов вместе с антидепрессивным более выражено стимулирующее действие (мелипрамин, анафранил), у других – седативное (амитриптилин, леривон). Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) обладают стимулирующим действием и могут вызывать эйфорию. Препараты четырехциклической структуры (лудиомил, пиразидол) оказывают сбалансированное седативное и стимулирующее действие. Сбалансированным действием и минимальными побочными эффектами обладают антидепрессанты с серотонинергическим действием (СИОЗС). Особым психофармакологическим действием обладает тианептин (коаксил) – анксиолитический рединамизирующий антидепрессант. Для лечения больных с депрессией в общемедицинской практике следует выбирать препараты, имеющие минимальные побочные эффекты. Оптимальным спектром эффективности при минимальных побочных эффектах, по мнению Смулевича (2000; 2003) и других авторов, обладает коаксил и пиразидол.

Группу **нормотимиков** представляют препараты лития и антиконвульсанты (карбамазепин, соли вальпроевой кислоты и др.). Применение этих препаратов способствует предупреждению аффективных приступов.

Ноотропы — препараты, улучшающие метаболизм нервных клеток, что выражается в активации интегративных мозговых процессов и улучшении когнитивных функций.

К ноотропам относятся ноотропил, пиридитол, пантогам, оксибутират натрия, ноофен, пикамилон. Церебролизин обладает выраженным нейротрофическим действием.

Психостимуляторы обладают в основном активирующим действием, что определяет их назначение при различных астенических, апатических, ипохондрических состояниях. К психотоникам относятся фенамин, сиднокарб, сиднофен. Однако их применение ограничено из-за возможного развития зависимости. Оказывают стимулирующий эффект и некоторые препараты растительного и животного происхождения – **адаптогены:** женьшень, элеуторококк, пантокрин и др.

Психодизлептические препараты – *галлюциногены* не используются в клинической практике, но могут применяться при аддиктивном поведении.

Многие психотропные препараты обладают перекрестным действием. Так, малые дозы нейролептиков можно использовать как транквилизаторы (тиоридазин, терален, френолон, эглонил). Это относится и к некоторым антидепрессантам (коаксил, леривон, пиразидол). Иногда трудно разграничить действие антидепрессантов и стимуляторов, поскольку некоторые антидепрессанты обладают стимулирующим действием (ИМАО). Современный уровень развития нейропсихофармакологии позволяет синтезировать препараты с заданными свойствами.

Препараты последнего поколения, как антипсихотики, так и антидепрессанты обладают строгой избирательностью действия на те или другие нейромедиаторные структуры.

В таблице 1 представлена классическая классификация психофармакологических средств, предложенная С. Н. Мосоловым (2002).

Табл. 1. Клиническая классификация психофармакологических препаратов

Класс	Подгруппа	Препараты
Психолептики		
I. Нейролептики/ Антипсихотики	А. С преимущественно седативным действием	Хлорпромазин (аминазин), левомепромазин, хлорпротиксен, перициазин, промазин и др.
	Б. С мощным антипсихотическим (инцизивным) действием	Типропераэин, зуклопентиксол, трифлуоперидол, дроперидол, пипотиазид, галоперидол, трифлуоперазин и др.
	В. С преимущественно стимулирующим (дезингибирующим) действием	Сульпирид, амисульприд, карбидин, пимозид, метофеназин и др.
	Г. Атипичные антипсихотики	Клозапин, кветиапин, оланзапин, рисперидон, сертиндол.
II. Анксиолитики (транквилизаторы)		Бензодиазепины: диазепам, нитразепам, медазепам, феназепам; гидроксизин, буспирон и др.
Психоаналептики		
I.Антидепрессанты/ тимоаналептики	А. С преимущественно седативным действием	Тримипрамин, доксепин, амитриптилин, тразодон, миансерин, миртазапин, флувоксамин и др.
	Б. Сбалансированного действия	Мапротилин, досулепин, пиразидол, кломипрамин, сертралин, пароксетин, циталопрам и др.
	В. С преимущественно стимулирующим действием	Ингибиторы МАО (ниала-мид, моклобемид и др.), ребокситин, флуоксетин, дезипрамин, милнаципрам, имипрамин и др.
II.Психотимуляторы /психотоники		Амфетамины (фенамин и др.), сиднонимины (сиднофен, сиднокарб), меридил, метилфенидат, кофеин и др.
III.Нейрометаболические стимуляторы (ноотропы)	А. С седативными свойствами	Фенибут (ноофен), пикамилон, пантогам, мексидил
	Б. С психостимулирующими свойствами	Ацефен, пиридитол, пирацетам, бемитил, аминалон, фенотропил
Психодизлептики		Амид лизергиновой кислоты, псилоцибин, мескалин и др.
Тимоизолептики/ Нормотимики		Соли лития, соли вальпроевой кислоты, карбамазепин, ламотриджин, топирамат, блокаторы кальциевых каналов.

Основные принципы психофармакотерапии

Эффективность лекарственной терапии психотропными средствами определяется соответствием выбора препарата клинической картине болезни, правильностью режима его дозирования, способом введения и длительностью терапии. Яничак с соавт. (1999) выделяют следующие семь принципов психофармакотерапии.

• Постоянное уточнение психического состояния пациента.

• Психофармакотерапия сама по себе, как правило, является недостаточной для полного выздоровления.

• Длительность лечения и время его начала определяется стадией болезни (например, острая фаза, обострение, рецидив).

• При разработке плана лечебных мероприятий всегда следует взвешивать соотношение предполагаемой пользы и степени риска негативных последствий терапии.

• В каждом последующем болезненном состоянии первичный выбор препаратов для данного пациента определяется имеющимися анамнестическими сведениями (в том числе и семейным анамнезом) о переносимости определенных лекарственных средств этим больным.

• Очень важно, чтобы терапия была направлена на определенные, ключевые для данного психопатологического состояния симптомы и сопровождалась оценкой их динамики на протяжении всего курса лечения.

• В процессе всего курса лечения необходимо наблюдать за возможным проявлением побочного действия лекарств. Подобный мониторинг часто предполагает лабораторные исследования, что обеспечивает контроль, как безопасности, так и оптимальной эффективности применяемых назначений.

Глава 1.2. Принципы лечения антипсихотическими лекарственными средствами (нейролептиками)

Терапевтическое действие традиционных нейролептических средств определяется, главным образом, по клинике нейролепсии. Психический компонент нейролепсии заключается в снижении психоэнергетического уровня, влечений, аффективности, снижении всего витального тонуса. Психомоторный компонент нейролепсии складывается из уменьшения спонтанности движений. Большинство нейролептиков обладает не только узким нейролептическим успокаивающе – угнетающим действием, но также и стимулирующим и активирующим.

Можно выделить четыре основных компонента действия нейролептиков в порядке возрастания:

1) седативное действие: аминазин – тизерцин – труксал;

2) общее глобарное антипсихотическое действие: аминазин – метеразин – мажептил;

3) антипсихотическое действие, направленное на галлюцинаторно – параноидные расстройства: аминазин – трифтазин – галоперидол;

4) антипсихотическое действие со стимулирующим компонентом: метеразин – этаперазин – френолон.

Наибольшее значение при выборе нейролептика и определении спектра его психотропной активности имеет соотношение двух параметров – глобального антипсихотического и первичного седативного эффектов (табл.2).

Табл. 2. Клиническая классификация современных антипсихотических средств по Мосолову (2004)

1	Седативные антипсихотики	Левомепромазин, хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен, серициазин
2	Инцизивные (избирательные) антипсихотики	Галоперидол, зуклопентиксол, пипотиазин, типроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин
		и др.
3	Дезингибирующие (активирующие) нейролептики	Сульпирид, карбидин
4	Атипичные антипсихотики	Клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, амисульприд
5	Препараты нового поколения	Арипипразол, зипразидон, сертиндол, илоперидол, блонансерин и др.

Самая обширная группа, выделенная по химическому строению, это производные фенотиазина (аминазин, пропазин, левомепромазин, дипразин, терален). Препараты этой группы обладают наибольшими побочными эффектами. **Хлорпромазин (Chlorpromazine, Aminazini). Показания.** Психомоторное возбуждение, гипоманиакальные и маниакальные состояния, острые галлюцинаторно – бредовые синдромы, психозы с проявлениями агрессивности; возбуждение при деменции и умственной отсталости; выраженная тревога, состояние страха, эмоционального напряжения; подготовка к анестезии, потенцирование анестезии; обезболивание родов, эклампсия; купирование тяжелой рвоты; иногда применяют для купирования эпилептического статуса (при неэффективности других методов лечения), фебрильная шизофрения. **Противопоказания.** Тяжелые депрессивные расстройства – препарат провоцирует и усугубляет симптомы депрессии; заболевания печени, почек (нефрит); нарушение функции кроветворных органов; микседема; прогрессирующие системные заболевания головного и спинного мозга; декомпенсированные заболевания сердечно – сосудистой системы; тромбоэмболическая болезнь; острый период черепно – мозговой травмы; беременность и грудное вскармливание. **Побочные действия**. Вялость, апатия, выраженные сонливость и слабость;

головокружение; артериальная гипотензия; фотосенсибилизация и пигментация кожи; диспепсические расстройства; желтуха; агранулоцитоз; экстрапирамидные расстройства, поздние дискинезии. При парентеральном применении возможны раздражение тканей, болезненные инфильтраты в месте введения. **Меры предосторожности.** На время лечения не рекомендовано выполнение работы, требующей быстрой реакции, и употребление алкоголя. С осторожностью назначают при желчно– и мочекаменной болезни, остром пиелите, ревматизме, ревмокардите. С осторожностью назначают больным паркинсонизмом, эпилепсией, сахарным диабетом, при заболеваниях сердечно – сосудистой системы. В случаях появления гипертермии лечение препаратом следует немедленно прекратить из-за возможности развитие злокачественного нейролептического синдрома. Не рекомендован одновременный прием препарата с леводопой, гуанетидином, солями лития, этанолом и этанолсодержащими препаратами. **Дозы и применение.** Внутрь. Начальная доза 25–75 мг/сут с постепенным увеличением до средней суточной дозы 300–600 мг после еды, разделенной на 4 приема. В/м. к необходимому количеству препарата добавляют 2–5 мл 0,25–0,5 % раствора новокаина или 0,9 % раствора натрия хлорида. Раствор вводят не более 3 раз в сутки. Суточная доза не более 600 мг/сут. При достижении эффекта переходят на прием препарата внутрь. В/в. назначается редко. К необходимому количеству препарата добавляют 10–20 мл 5% (иногда 20–40 %) раствора глюкозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Раствор вводят медленно в течение 5 мин однократно. Разовая доза 25–50 мг, не более 100 мг. Максимальная суточная доза 250 мг. При достижении эффекта переходят на прием препарата в/м или внутрь. Аминазин®. Драже по 25, 50 и 100 мг – № 10, 30, 50, 100. Растворы для инъекций, ампулы по 1, 2 и 5 мл, 25 мг/мл – № 10.

Менее токсичным и лучше переносимым препаратом является **Терален (Alimemazine)**, обладающий также спазмолитическим, антигистаминным и противосудорожным эффектом. При введении препарата уменьшается сократительная активность миокарда. Гипотензивный эффект выражен незначительно, однако потенцируется действие других гипотензивных средств. Седативный эффект тералена отличается от действия аминазина ощущением довольства и благополучия. Наряду с седативным у тералена выражено снотворное действие. Обладает не только нейролептическим, но и антидепрессивным свойством. Показан при сенестопатических и ипохондрических состояниях, соматизированных психических расстройствах, тактильном галлюцинозе (зоопатический бред), сенестопатических депрессиях, тревожно – депрессивных состояниях с нарушением сна. При коморбидных психических расстройствах обычная доза тералена составляет 0,005–0,01 г/ сут. **Противопоказания**. Тяжелые заболевания печени и почек, закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы, беременность и грудное вскармливание. **Побочные действия.** Сонливость, сухость во рту, слабость, запор, парез аккомодации, задержка мочеиспускания. В редких случаях наблюдаются экстрапирамидные расстройства в виде гипокинезии, акатизии, тремора. **Меры предосторожности.** На время лечения необходимо исключить спиртные напитки. Пожилым пациентам рекомендуются меньшие дозы. Внутримышечные инъекции проводить в положении лежа. **Дозы и применение**. Средняя разовая доза 5–15 мг, суточная доза – 40–50 мг в 3–4 приема. Терален выпускается в таблетках по 0,005 г. Капли (4 % раствор) – в 1 капле 1 мг. Растворы для инъекций, ампулы 5 мг/мл.

Френолон (Frenoloni, Metofenazatum) – слабый седатик. Не вызывает вялости, подавленности, сонливости и мышечной слабости. Обладает стимулирующим и активирующим действием, что определяет его назначение при кататонических расстройствах. Терапевтический эффект препарата развивается постепенно и становится заметным через 2–5 дней после начала лечения. Благодаря хорошей переносимости, в отличие от аминазина, френолон может использоваться при некоторых видах тошноты и рвоты. В общемедицинской практике френолон может применяться при функциональных сердечно – сосудистых нарушениях, гипертонической болезни, гастродуоденальных заболеваниях, при патологическом климаксе. Пре-

парат эффективен при психических расстройствах с нерезко выраженной галлюцинаторно – параноидной, неврозоподобной, ипохондрически – сенестопатической симптоматикой у пожилых и соматически ослабленных пациентов. В общемедицинской практике дозы френолона ограничиваются 0,005–0,02 г/сут. **Побочные явления.** Бессонница, отечность лица, головокружение; иногда появляется кожная сыпь. В редких случаях наблюдаются желтуха, изменение картины крови, светочувствительность. Наиболее частые осложнения – экстрапирамидные нарушения с преобладанием явлений акатизии. Препарат **противопоказан** при тяжелых заболеваниях печени и почек, заболеваниях сердца с нарушением проводимости, эндокардите, заболеваниях крови. Выпускается в таблетках по 0,005 и в 0,5 % растворе – 1 мл (в ампуле 5 мг.)

Тиоридазин (Thioridazini, Mellaril, Sonapax) – часто применяемый в общемедицинской практике нейролептик. Препарат легко переносится больными и обладает антидепрессивным эффектом. Преимущественно центральное холинолититическое свойство тиоридазина и быстрое выведение из организма позволяет применять его при аментивно – делириозных расстройствах у пожилых пациентов. Препарат показан при тревожно – бредовых, депрессивно – параноидных, сенестоипохондрических и невротических состояниях у пожилых и соматически ослабленных больных. **Противопоказания**. Коматозные состояния, аллергические реакции и изменение картины крови при применении других лекарств. При длительном применении тиоридазина возможно развитие токсической ретинопатии. В общемедицинской практике средняя суточная доза тиоридазина составляет 0,04–0,1 г. Выпускается в таблетках по 10 и 25 мг. Син. Тиорил® табл. 100 мг № 100; Ридазин®, табл. 10 мг и 25 мг тиоридазина, Табл. № 20.

Неулептил (Periciazinum, Neuleptil) обладает умеренным адренолитическим и холинолитическим эффектом, выраженной противорвотной активностью. Эффективен при личностных расстройствах с моторной расторможенностью, импульсивностью, дисфориях, нарушениях влечений, конфликтностью, истерическими стигмами. Показан при паранойяльных состояниях и заострении личностных черт в старости. **Противопоказания.** Тяжелая печеночная и почечная недостаточность, декомпенсированная сердечно – сосудистая недостаточность, токсический агранулоцитоз в анамнезе, закрытоугольная глаукома, порфирия, аденома предстательной железы, беременность и грудное вскармливание. **Побочные действия**. Экстрапирамидные расстройства, ортостатическая артериальная гипотензия, сухость во рту, запор, парез аккомодации, задержка мочеиспускания, эректильная дисфункция, аменорея, увеличение массы тела, галакторея, гинекомастия, гиперпролактинемия, гипертермия, холестатическая желтуха, фотосенсибилизация кожи, агранулоцитоз. **Меры предосторожности.** При появлении гипертермии немедленно отменить препарат. С осторожностью назначать больным эпилепсией и паркинсонизмом. На время лечения не рекомендовано выполнять работы, требующие быстрой реакции, и употреблять спиртные напитки. Усиливает эффект наркотических средств, анальгетиков, барбитуратов, алкоголя, гипотензивных средств и транквилизаторов. Рекомендуется в дозах 0,01–0,02 г. Начальная доза 2 – 10 мг в 3–4 приема/сут. Средняя суточная доза – 30–40 мг; максимальная доза – 50–60 мг. **Дозы и применение.** Выпускается в капсулах по 0,01 г. и в растворе. Неулептил® капсулы по 10 мг № 50 и № 500.В общемедицинской практике предпочтительно использовать капли (4 % раствор – в 1 капле 1 мг.); 30 и 125 мл.

Хлорпротиксен (Chlorprothixeni, Truxal). Обладает седативным, атипсихотическим и атидепрессивым эффектом. Показан при тревожно – депрессивных, депрессивно – параноидных и неврозоподобных состояниях. В общемедицинской практике используются малые дозы хлорпротиксена для нормализации сна (0,005–0,05 г/сут). Из побочных эффектов возможен ортостатический коллапс, нарушения аккомодации, тахикардия, дизартрия, сухость слизистых оболочек, нарушения потенции. Побочные эффекты ограничивают применение препарата у пожилых пациентов. **Меры предосторожности**. Прекращают лечение путем постепенного

снижения дозы лекарства. На время терапии следует избегать приема алкоголя, воздействия экстремальных температур, инсоляции, потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций. **Дозы и применение.** 50–200 мг/сут внутрь, предпочтительно на ночь. В общемедицинской практике используются низкие дозы препарата – 0,015 г. Выпускается в таблетках по 0,015 и 0,05 г. № 50.

Галоперидол (Haloperidol, Haldol, Halophen, Senorm) – нейролептический препарат из группы бутирофенона. Главное свойство – влияние на бред и галлюцинации, купирование психомоторного возбуждения. **Показания**: паранойяльные, галлюцинаторно – параноидные и галлюцинаторные состояния при шизофрении, делириозные состояния, галлюцинаторно – бредовое и маниакальное возбуждение. Препарат не вызывает вялости и апатии. Кроме антипсихотического действия препарат эффективен при синдроме Жиля де ля Туретта, хорее Гентингтона, различных тиках, малой хорее, спастическом тортиколлисе и других гиперкинезах, при заикании и упорной икоте центрального происхождения. Доказано, что галоперидол безопасен для беременных, рожениц и для плода. Возможно также применение препарата при инфаркте миокарда и в постинфарктном периоде для снятия возбуждения и напряженности. **Противопоказания.** Заболевания ЦНС, сопровождающиеся пирамидными и экстрапирамидными расстройствами; депрессивные состояния; кома; беременность и грудное вскармливание; возраст до 3 лет; повышенная чувствительность к галоперидолу и другим производным бутирофенона, а также к конжутному маслу при применении деканоата. **Побочные действия.** Экстрапирамидные расстройства, большие эпилептические припадки, усиление психотических расстройств, депрессия, при применении в высоких дозах – артериальная гипотензия, тахикардия, изменение показателей ЭКГ; преходящие и незначительные лейкопения, эритропения, лейкоцитоз, диспепсические расстройства, нарушения функции печени, гинекомастия, гиперпролактинемия, нарушение менструального цикла, эректильная дисфункция, изменение либидо; сухость во рту, нарушения зрения, приапизм, задержка мочи, ларинго– и бронхоспазм, ретинопатия. **Меры предосторожности.** Препарат с осторожностью назначают при эпилепсии, декомпенсированных сердечно – сосудистых заболеваниях, тяжелых болезнях почек, предрасположенности к глаукоме, тиреотоксикозе, легочной недостаточности. Не рекомендовано выполнение работ, требующих быстрой реакции, и употребление алкоголя. **Лекарственные взаимодействия**. Галоперидол потенцирует действие антигипертензивных средств, опиоидных анальгетиков, барбитуратов, антидепрессантов, этанола. При одновременном применении галоперидола и антикоагулянтов наблюдается уменьшение эффекта последних. Противопоказано сочетание галоперидола с литием. **Дозы и применение**. В начале лечения при отсутствии выраженного возбуждения 1,5–3 мг/сут в 2–3 приема, через 30 мин после еды, с постепенным повышением дозы до получения терапевтического эффекта (от 10 до 60 мг/сут). Продолжительность лечения устанавливается индивидуально. Снижение дозы производят постепенно. Поддерживающие дозы 0,5–5 мг/сут. В/м. 2–5 мг 2–3 раза в сутки в течение нескольких дней до купирования психомоторного возбуждения с последующим переходом на прием препарата внутрь. В общемедицинской практике, во избежание развития экстрапирамидных синдромов, следует применять низкие дозы препарата – 0,75–1,5 мг. Выпускается в таблетках по 0,0015 и 0,005 г, во флаконах по 10,0 мл 0,2 % раствора (10 капель – 1 мг.). Ампулы по 1,0 мл 0,5 % раствора.

Галоперидол деканоат (Haloperidoli decanoati) Дозы и применение. 50–200 мг 1 раз в 2–4 нед, в/м. Галоперидол деканоат® растворы для инъекции, ампулы по 1,0 мл 50 мг/мл; № 1 и 5.

Зуклопентиксол (Zuclopenthixoli). Клопиксол (зуклопентиксол) является производным тиоксантена. **Показания.** Шизофрения и другие психотические расстройства с галлюцинаторно – параноидной симптоматикой. Обладает антипсихотическим и специфическим тормозящим действием. Неспецифический седативный эффект проявляется через два часа.

Назначается пациентам с ажитацией, беспокойством, враждебностью или агрессивностью. В общемедицинской практике клопиксол назначается с осторожностью пациентам с судорожным синдромом, хроническим гепатитом и сердечно – сосудистыми заболеваниями. Возможно развитие экстрапирамидных симптомов. В большинстве случаев они корригируются снижением дозировок или назначением антипаркинсонических средств. **Противопоказания.** Острая интоксикация алкоголем, барбитуратами, опиатами; коматозные состояния; беременность, грудное вскармливание. **Побочные действия.** Головокружение, сонливость, экстрапирамидные нарушения, нарушение аккомодации, поздняя дискинезия; тахикардия, ортостатическая артериальная гипертензия; сухость во рту, запор. **Меры предосторожности.** С осторожностью назначается при заболеваниях печени, сердечно – сосудистых заболеваниях, судорожном синдроме. Не рекомендовано выполнение работы, требующей быстрой реакции, и употребление спиртных напитков. **Дозы и применение.** Внутрь 10–15 мг/сут. Клопиксол® Таблетки по 2, 10 и 25 мг; № 50 и 100.

Зуклопентиксол ацетат (Zuclopenthixoli acetate). Показания. Начальное лечение острых и хронических психозов и маниакальных состояний в фазе обострения. Однократная инъекция обеспечивает выраженное и быстрое ослабление психотической симптоматики. Продолжительность действия препарата 2–3 дня. После 1 или 2 инъекций пациента обычно переводят на лечение пероральными лекарственными средствами или депо – формами. Клопиксол – акуфаз®. Растворы для инъекций, ампулы по 1 и 2 мл, 50 мг/мл.

Зуклопентиксол деканоат (Zuclopenthixoli decanoate). Препарат пролонгированного действия. Клопиксол – депо®. Растворы для инъекций, ампулы по 1,0 мл, 200 мг/мл. Растворы для инъекций, ампулы по 1,0 мл 500 мг/мл.

Флупентиксол (Flupentixol). Показания. Психотические состояния; психосоматические расстройства, тревога, обусловленная стрессовыми ситуациями и другие тревожные расстройства. **Противопоказания.** Острая интоксикация алкоголем, барбитуратами, опиоидными анальгетиками; коматозные состояния; состояния возбуждения или гиперактивности; беременность и грудное вскармливание. **Побочные действия.** Транзиторная бессонница (особенно после применения седативных нейролептиков), экстрапирамидные расстройства, нарушение аккомодации, изменения функциональных показателей печени. **Меры предосторожности.** С осторожностью назначают при заболеваниях печени, сердца, эпилепсии. Во время лечения не рекомендовано выполнение работ, требующих быстрой реакции, и употребление алкоголя. Не рекомендуется применять при гиперактивности и состоянии возбуждения. В случае предшествующей терапии нейролептиками с седативным действием их прием следует постепенно прекратить. **Лекарственные взаимодействия.** Усиливает эффект снотворных, наркотических средств, анальгетиков, алкоголя. Ослабляет эффект леводопы, амфетамина и адренергических средств. Флупентиксол не следует применять с гуанетидином и другими средствами подобного действия. При одновременном применении с метоклопрамидом и пиперазином повышает риск развития экстрапирамидных расстройств. **Депрессивные и тревожные расстройства.** Начальная доза 1 мг/сут (утром) или по 0,5 мг 2 раза в сутки. При отсутствии эффекта через 1 неделю дозу увеличивают до 3 мг/сут в несколько приемов. В случае отсутствия эффекта в дозе 3 мг/сут препарат отменяют. **Психотические состояния.** Начальная суточная доза 5–15 мг; в дальнейшем дозу увеличивают до 40 мг/сут в 2–3 приема. Флуанксол®. Драже по 0,5 и 1 мг; № 100. Таблетки по 5 мг № 100. Капли (флаконы) 100 мг/мл – 10,0 мл.

Флупентиксол Деканоат (Flupentixoli Decanoate). Пролонгированная форма флупентиксола. **Показания.** Профилактика рецидивов при хронических психозах (шизофрения). Противопоказания и меры предосторожности, как и у Флупентиксола. **Дозы и применение.** Препарат применяют в/м. Средняя поддерживающая доза 20–200 мг 1 раз в 2–4 нед. При обострении психоза возможно увеличение дозы до 400 мг в 1–2 нед. После купирования

острого состояния дозу снижают до средней поддерживающей дозы. Флюанксол. Растворы для инъекций, ампулы по 1,0 мл, 20 мг/мл и 100 мг/мл; № 1 и 10.

Флуфеназин (Fluophenazine). Показания. Психомоторное возбуждение, опасное импульсивное возбуждение, связанное с насильственными действиями, шизофрения и другие хронические психозы; невротические состояния, сопровождающиеся тревогой и напряжением. **Противопоказания.** Выраженный атеросклероз сосудов головного мозга; феохромоцитома; почечная, печеночная и сердечная недостаточность; тяжелые депрессивные расстройства; беременность, грудное вскармливание; детский возраст; паркинсонизм; аденома предстательной железы; закрытоугольная глаукома. **Побочные действия.** Экстрапирамидные расстройства; нарушение мочеиспускания; запоры; артериальная гипотензия; нарушение интеллектуальных функций; аномальная пигментация кожи; гормональные нарушения (галакторея, аменорея, гинекомастия); увеличение массы тела. **Меры предосторожности.** На время лечения не рекомендовано выполнение работы, требующей быстрой реакции, и употребление алкоголя. С осторожностью назначают при эпилепсии и пожилым пациентам. **Дозы и применение**. Начальная доза 1–2 мг/сут внутрь с постепенным увеличением до 10–30 мг/сут. Миренил®. Драже по 1 мг № 30 и 60. Модитен®. Таблетки по 1, 2,5 и 5 мг. Пролинат®. Растворы для инъекций, ампулы по 1 и 5 мл, 25 мг/мл – № 5.

Флуфеназин Деканоат (Fluophenazine Decanoate). Пролонгированный препарат флуфеназина. **Дозы и применение.** Препарат назначают в/м однократно с интервалом в 2–4 нед. Начальная доза 12,5 – 25 мг, при необходимости дозу повышают до 75–100 мг. Модитен – депо®. Растворы для инъекций, ампулы по 1,0 и 5,0 мл, 25 мг/мл – № 5. Лиородин – депо®. Растворы для инъекций, ампулы по 2,0 мл, 25 мг/мл.

Кветиапин (Quetiapine, Seroquel) – атипичный антипсихотик. Воздействует на позитивные и негативные симптомы. Также эффективен, как галоперидол, Низкая частота ЭПС во всем диапазоне используемых доз. Не вызывает повышения уровня пролактина плазмы. Не требует контроля крови, АД и ЭКГ. **Показания.** Шизофрения и другие психотические расстройства. Препарат приемлем при проведении длительной противорецидивной терапии у пожилых пациентов и у пациентов с явлениями терапевтической резистентности. **Противопоказания.** Заболевания кроветворной системы (в том числе и в анамнезе), хронические и тяжелые заболевания – сахарный диабет, нарушения функций печени и почек, гипертиреоидизм, беременность и грудное вскармливание. **Побочные действия.** Увеличение массы тела, сухость во рту, сонливость, тревога, нарушения сна; редко экстрапирамидные симптомы. **Меры предосторожности.** Не рекомендовано выполнение работы, требующей быстрой реакции и употребление спиртных напитков. Квеатипин напоминает клозапин с отличительными фармакологическими свойствами (отсутствует антихолинергическое действие). Рекомендуемая доза 150–750 мг/сут. В связи с преходящим повышением активности ферментов печени, головокружением и ортостатической гипотензией, особенно в первые дни лечения, рекомендуется медленно повышать дозу в начале лечения. **Лекарственные взаимодействия**. Ослабляет эффект леводопы и агонистов допамина. **Дозы и применение.** Средняя доза 300 мг/сут, максимальная доза – 700 мг/сут. Сероквель®. Таблетки по 25, 100, 200 мг.

Триседил (Trifluperidoli, Trisedyli). Химически близок к галоперидолу, но по нейролептическому эффекту в 2 раза его превосходит. Триседил потенцирует действие снотворных, наркотических и ненаркотических анальгетиков, оказывает противосудорожное действие. Триседилу присущи влияния на бред, галлюцинации, психические автоматизмы, кататоно – гебефренные состояния, манию. В общемедицинской практике триседил может использоваться при лечении динамической кишечной непроходимости. Интернистам следует применять малые дозы препарата (0,001–0,003 г/сут) из-за высокой вероятности развития неврологических побочных эффектов. Выпускается в таблетках по 0,5 мг, в 0,1 % растворе -10,0 мл (в 1,0 мл 20 капель-1мг препарата) для приема внутрь.

Тиопроперазин (Thioproperazini). Препарат показан при гебефренической и кататонической формах шизофрении с непрерывным типом течения. **Противопоказания**. Сочетание с алкоголем, леводопой и гуанетидином; токсический агранулоцитоз в анамнезе; закрытоугольная глаукома; аденома предстательной железы; паркинсонизм; органические заболевания ЦНС. **Побочные действия.** Часто наблюдаются побочные экстрапирамидные расстройства: поздняя дискинезия; паркинсонизм; акатизия; окулогирные кризы; нарушения менструального цикла; тошнота, рвота, диарея; нарушения сердечного ритма; слезо– и слюнотечение; усиленная потливость; эректильная дисфункция; галакторея; гинекомастия; увеличение массы тела; холестатическая желтуха; фотосенсибилизация кожи; агранулоцитоз. **Меры предосторожности.** При появлении гипертермии необходимо немедленно прекратить лечение. Не рекомендовано выполнение работы, требующей быстрой реакции, и употребление спиртных напитков. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным эпилепсией, при сочетании с гипотензивными средствами, антигистаминными препаратами, барбитуратами, транквилизаторами, атропином, опиоидами. Препарат с осторожностью назначается при заболеваниях печени, почек и сердечнососудистой системы в стадии декомпенсации. **Дозы и применение.** Начальная доза препарата 5 мг/сут с последующим повышением на 5 мг каждые 2–3 дня. Средняя суточная доза 20–60 мг. Мажептил ®. Табл. по 10 мг № 20. Растворы для инъекций, ампулы 1,0 мл 10 мг/мл № 50.

Трифлуоперазин (Trifluoperazini) показан при шизофрении и других психозах с галлюцинаторно – бредовой симптоматикой, психомоторным возбуждением или для симптоматического лечения тошноты и рвоты. В малых дозах препарат эффективен при невротических расстройствах. **Противопоказания.** Острые воспалительные заболевания печени; заболевания сердца с нарушением проводимости в стадии декомпенсации; заболевания крови; почечная и печеночная недостаточность; беременность и грудное вскармливание. **Побочные действия.** Экстрапирамидные расстройства, акатизия, тремор; сухость во рту, расстройства сна, галакторея, аменорея, анорексия, нарушения зрения, холестатическая желтуха, тромбоцитопения; аллергические реакции в виде кожной сыпи, ангионевротического отека. **Меры предосторожности.** На время лечения не рекомендовано выполнение работы, требующей быстрой реакции, и употребление алкоголя. **Дозы и применение.** Внутрь. Разовая доза 1–5 мг, средняя суточная доза 30–80 мг. В/м. Начальная разовая доза 1–2 мг через каждые 4–6 часов, средняя суточная доза 60 мг. Стелазин® таблетки по 1 и 5 мг № 50 и 100 шт. Трифтазин® таблетки по 5 мг, № 50. Растворы для инъекций, ампулы по 1,0 мл 0,2 % раствора.

Сульпирид (Sulpiride, Eglonili). Психотропные свойства эглонила включают антипсихотическое, тимоаналептическое, снотворное, антипаркинсоническое, транквилизирующее и стимулирующее действие. Купирует тревожные, тревожно – депрессивные состояния с обсессивно – фобическими и ипохондрическими расстройствами. Эффективен при вялости и адинамии. Используется при абстиненции. Препарат малотоксичен. Тормозит двигательную активность желудка и открывает привратник. Его противорвотная активность в 140 раз сильнее, чем у аминазина. Показан при язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки. В общемедицинской практике рекомендуется применять в дозе 0,15–0,6 г/сут. Выпускается в капсулах по 0,05 г, таблетках по 0,2 г, в ампулах по 2,0 мл (0,1 г) и во флаконах в виде сиропа (1 чайная ложка содержит 25 мг). Эглонил® Капсулы 50 мг № 30; таблетки 200 мг № 12. Раствор для приема внутрь (флаконы) 0,5 % (25 мг в чайной ложке, 5 мг в 20 каплях); 200 мл. Растворы для инъекций, ампулы по 2,0 мл, 50 мг/мл № 6.

Сультоприд (Sulthoprid). Показания: острые и хронические психозы с тревогой, нарушением сознания, манией, бредом. Купирование агрессивности и возбуждения. **Противопоказания.** Гиперчувствительность, брадикардия, феохромоцитома, гипокалиемия. **Побочные действия.** При использовании высоких доз в течение длительного времени иногда могут отмечаться судорожный синдром, заторможенность, сонливость, экстрапирамидные расстройства,

сексуальные нарушения. **Меры предосторожности.** С осторожностью назначать больным эпилепсией, с тяжелыми сердечно – сосудистыми заболеваниями, почечной недостаточностью, болезнью Паркинсона. **Дозы и применение.** Начальная доза 200 мг. Средняя суточная доза 400–1200 мг. Топрал®. Таблетки по 400 мг № 20. Ампулы 200 мг № 30.

Тиаприд (Tiapridum). Показания. Расстройства поведения (возбуждение, агрессивность), особенно у больных алкоголизмом; боли (интенсивные, некупирующиеся), дискинезии (спонтанная, поздняя, хорее Гентингтона). **Противопоказания.** Гиперчувствительность, феохромоцитома, беременность. **Побочные действия.** При длительном применении в высоких дозах иногда возможны сонливость, мышечная гипотензия, экстрапирамидные симптомы, снижение АД, сексуальные расстройства и др. **Меры предосторожности.** С осторожностью назначать больным эпилепсией, с тяжелыми сердечно – сосудистыми заболеваниями, почечной недостаточностью, с болезнью Паркинсона, водителям. **Дозы и применение.** Начальная доза 100 мг, средняя суточная доза 300–400 мг. Тиапридал® Таблетки 100 мг № 20. Ампулы по 2,0 мл 10 мг; № 12.

Клозапин (Clozapine).) – нейролептик из группы дибензодиазепинов. Обладает выраженным снотворным, седативным и антипсихотическим действием. Показан при психомоторном возбуждении, хронических психозах, навязчивостях, резистентных к другим психотропным средствам, невротических и неврозоподобных состояниях. Обладает центральным и периферическим антихолинергическим, а также периферическим альфа – адренолитическим и миорелаксирующим действием. В общемедицинской практике клозапин следует применять с осторожностью. Он вызывает слюнотечение, расстройства аккомодации, тахикардию, снижение артериального давления, головокружение, повышение температуры тела центрального происхождения. Клозапин может вызывать торможение экскреции при поражении печени и почек, усиливать склонность к судорогам при эпилепсии, ухудшать состояние при глаукоме, аденоме предстательной железы, дизурии, алкогольных и других интоксикационных психозах. Положительным свойством считается отсутствие побочных неврологических эффектов. **Меры предосторожности**. В первые 18 недель лечения следует еженедельно, а далее реже, проводить общий анализ крови. При появлении признаков гранулоцитопении немедленно прекращать прием препарата. Не рекомендуется выполнение работ, требующей быстрой реакции, и употребление спиртных напитков. **Дозы и применение.** Дозы подбираются индивидуально, используются минимально эффективные. Начинают курсовое лечение с 25–50 мг/сут в 1–2 приема. Средняя суточная доза 300 мг, максимальная 600 мг. Выпускается в таблетках по 0,025 и 0,1 г, а также в ампулах по 2,0 мл. Для внутримышечного введения. Лепонекс® Таблетки по 25 и 100 мг; № 10. Растворы для инъекций, ампулы по 2,0 25 мг/мл. Азалептин® Таблетки по 25 и 100 мг; № 10 и 50. Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь для детей по 0,5 и 1 г; № 20.

Из новых антипсихотических средств, хорошо зарекомендовавших себя в практике, следует упомянуть следующие препараты.

Рисперидон (Risperidone). Рисперидон является наиболее изученным препаратом первого выбора для лечения больных с первым эпизодом шизофрении или других психотических расстройств, шизофрении, резистентной к проводившемуся медикаментозному лечению, при хронической шизофрении, у больных пожилого возраста, при биполярном и шизоаффективном расстройстве. Препарат действует не только на позитивную, но и на негативную симптоматику, при лечении шизофрении и улучшает когнитивные функции. Рисперидон хорошо переносится. При длительной терапии средняя модальная доза рисполепта, составляющая 4,88 мг/сут, была более эффективной и безопасной, чем средняя модальная доза галоперидола, которая составляла 11,7 мг/сут. Эффект от лечения может наступать при назначении малых доз – 1–4 мг. Для лечения острых психозов рекомендуется назначение препарата в дозе 2–6 мг. Парентеральный прием не имеет преимуществ перед приемом внутрь при остром психомотор-

ном возбуждении. Скорость устранения психотической симптоматики под влиянием рисполепта превышает таковую при применении классических нейролептиков примерно в 2 раза. **Осложнениями** терапии могут быть повышение уровня пролактина (галокторея, олигоменорея), ортостатическая гипотензия, увеличение интервала Q-T на ЭКГ. При применении рисперидона следует принимать во внимание вероятные **лекарственные взаимодействия** препарата. Рисперидон является антагонистом леводопы и других препаратов, усиливающих дофаминергическую передачу. Карбамазепин (мощный индуктор ферментной системы цитохромов Р-450) приводит к существенному снижению в крови фармакологически активной фракции препарата. Фенотиазины, трициклические антидепрессанты, бета – блокаторы могут приводить к некоторому повышению концентрации рисперидона в плазме, такое же воздействие оказывают флуоксетин и пароксетин.

Дозы и применение. Начальная доза 1 мг 2 раза в сутки с ежедневным повышением на 1 мг до достижения клинического эффекта. Средняя суточная доза 4–6 мг/сут. Лечение пожилых и больных с печеночной и почечной недостаточностью начинают с дозы 0,5 мг 2 раза в сутки; максимальная суточная доза 4 мг. Рисполепт®. Таблетки по 1, 2, 3 и 4 мг; № 20 и 60. Нейриспин – Здоровье® (действующее вещество рисперидон). Табл. по 1 мг, 2 мг, 4 мг № 20.

Конста – рисперидон – микросферы (Risperidon-Consta) – первый атипичный антипсихотик пролонгированного действия. Технология консты основана на применении специальных запатентованных микросфер, в которых рисперидон диспергирован в специфическом биодеградирующем полимере. Механизм высвобождения рисперидона из полимера включает 3 стадии. На стадии 1 – гидратации, длящейся 2–3 нед после инъекции, существенного количества рисперидона в кровь еще не поступает. Всасывается лишь незначительное количество препарата прямо с поверхности микросфер. В этот период концентрация рисперидона в плазме крови низкая, что **означает необходимость продолжать предыдущую терапию после первой инъекции консты еще 2–3 нед.** На стадии 2 – диффузии – начинается распад полимера – носителя и, следовательно, активное высвобождение рисперидона в кровь. Этот процесс начинается через 3 нед после инъекции, достигает пика к 4–й неделе и продолжается, постепенно ослабевая, до 6–й недели после инъекции. На стадии 3 – эрозии, наступающей к 7–й неделе после инъекции консты, происходит полный распад полимера на молочную и гликолевую кислоты и выведение их из организма без остатка. Концентрация рисперидона в этот период быстро снижается.

Процессы гидратации, диффузии и эрозии микросфер создают характерный фармакокинетический профиль консты. В первые 3 нед после инъекции отмечается латентный период с низкой концентрацией препарата в крови. На 4–6–й неделях после инъекции определяется терапевтическая концентрация рисперидона в крови с максимумом в промежутках между 4 и 5–й неделями, и после 6–й недели уровень препарата в крови начинает быстро снижаться.

Специальными исследованиями было определено, что инъекции консты следует проводить каждые 2 нед и при этом постоянная концентрация препарата в крови будет достигаться через 4 инъекции (8 нед терапии).

Препарат «Конста» представляет собой крупный белый порошок (микросферы с рисперидоном), упакованный во флаконы для разовой инъекции и нуждающийся в хранении при температуре 2–8ºС в холодильнике, который непосредственно перед инъекцией смешивается со специальным водным растворителем и вводится больному внутримышечно в ягодичную мышцу.

Конста применяется в дозировках 25, 37,5 и 50 мг внутримышечно каждые 2 нед. Пациентам, получавшим рисполепт в суточной дозе более 4 мг, начальная доза консты может составлять 37,5 мг каждые 2 нед. Максимальная доза составляет 50 мг 1 раз в 2 нед. Больные, которым рисперидон назначается впервые, должны начинать лечение препаратом в таблетированной форме или в растворе в течение 2–3 дней для проверки индивидуальной переносимости до пер-

вой инъекции консты. У пожилых больных (старше 65 лет) максимальная доза консты составляет 25 мг каждые 2 нед.

Оланзапин (Olanzapine) является атипичным антипсихотическим средством с широким фармакологическим профилем воздействия на ряд рецепторных систем (5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6, допаминовые D1–D5, мускариновые M1–M5, адренергические альфа-1 и гистаминовые H1–рецепторы). Оланзапин назначается для купирования психотической симптоматики в дозе 5–10 мг один раз в сутки. Из **побочных эффектов** отмечаются седативный эффект, ортостатическая гипотензия, припадки, гиперпролактинемия, повышение уровня трансаминаз, дисфагия. При терапии оланзапином уровень пролактина повышается реже и в меньшей степени, чем при лечении галоперидолом и рисперидоном. На метаболизм оланзапина могут влиять ингибиторы или индукторы изоформ цитохрома P450. Препарат должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени (повышение АЛТ и/или АСТ), у больных с судорожными состояниями в анамнезе. При использовании оланзапина необходимо контролировать гематологические показатели. У пациентов с низким содержанием лейкоцитов, с угнетением активности костного мозга, при миелопролиферативных заболеваниях и гиперэозинофилии препарат **не назначается**. Оланзапин является антагонистом леводопа и допаминовых агонистов. Преимуществом препарата является его эффективность не только при психотической позитивной и негативной симптоматике, но и при депрессии. В отличие от галоперидола при терапии оланзапином редукция депрессии связана, в первую очередь, с прямым антидепрессивным эффектом. **Меры предосторожности.** Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении оланзапина с другими средствами, угнетающими ЦНС. **Дозы и применение**. 5–10 мг/сут, при необходимости постепенно повышать дозу (не ранее, чем через 4 дня от начала лечения) до 15–20 мг/сут. Зипрекса®. Таблетки по 5, 7,5 и 10 мг № 7.

Сертиндол (Sertindol). Имеет самый продолжительный период полувыведения (до 3–х дней) по сравнению со всеми новыми препаратами. Рекомендуемые дозы от 4 до 24 мг/сут. Необычное **побочное действие** – сокращение объема эякулята. Кроме того, отмечается повышение массы тела, удлинение интервала QT электрокардиограммы.

Зипразидон (Ziprazidon). Отличается мощным 5HT1A – агонистическим действием и подавлением обратного захвата серотонина и норадреналина. Диапазон доз – 80–160 мг/сут. Наиболее частое побочное действие – седативное. Препарат не влияет на ***массу тела.***

Зотепин (Zotepin). По химической структуре напоминает клозапин. Рекомендуемая доза составляет 50–450 мг/сут. Эффективен для лечения больных шизофренией с негативной симптоматикой. Зависящие от дозы **побочные эффекты** проявляются седативным действием, преходящим к повышению активности ферментов печени и судорожными припадками.

Амисульприд (Solian®) – замещенный бензамид, оригинальный атипичный антипсихотик. Этот антипсихотик не блокирует серотониновые рецепторы, а имеет высокий аффинитет и высокую селективность как антагонист D^2/D^3– рецепторов. Полагается, что его селективный аффинитет к дофаминовым рецепторам лимбических структур, а не стриатума обуславливает низкий риск экстрапирамидных побочных эффектов. Солиан показан при лечении острых и хронических нарушений при шизофрении, сопровождающихся выраженными позитивными (бред, галлюцинации, расстройства мышления) и/или негативными симптомами (аффективная тупость, отсутствие эмоциональности и аутизм). Как отмечает Мосолов (2004), при терапии негативных расстройств важно различать первичную (собственно дефицитарную) негативную симптоматику, связанную с течением самого шизофренического процесса, и вторичную, привнесенную в картину болезни различными другими факторами, такими как депрессия, нейролептические паркинсоноподобные побочные эффекты, продуктивные (галлюцинаторно – параноидные) расстройства или явления госпитализма. В отличие от вторичной негатив-

ной симптоматики, современные фармакотерапевтические возможности коррекции дефекта (первичной негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита) представляются значительно более ограниченными и методически корректно труднодоказуемыми. Единственным препаратом, в отношении которого имеются подобные доказательства, является амисульприд (Солиан). **Способ применения и дозы:** при острых психотических эпизодах рекомендуется применение внутрь доз от 400 до 800 мг/сут. В отдельных случаях дневная доза может быть увеличена до 1200 мг/сут. Подбор доз должен быть индивидуальным. Для пациентов с преобладанием негативной симптоматики рекомендуется назначение внутрь доз от 50 до 300 мг/сут. В дозах, превышающих 400 мг/сут Солиан рекомендуется назначать в 2 приема. Пожилым пациентам Солиан следует назначать с особыми предосторожностями из-за возможного риска гипотензии и седации. Детям Солиан противопоказан вплоть до подросткового возраста. Доказано, что Солиан в меньшей степени, чем большинство антипсихотиков, вызывает увеличение массы тела. По данным исследователей, Солиан сокращает сроки госпитализации, способствует улучшению социальных функций и улучшению качества жизни.

Старое и новое: сравнение эффективности I и II поколения антипсихотиков

• Общая эффективность амисульприда, клозапина, оланзапина и рисперидона является более высокой по отношению к антипсихотикам I поколения.

• Атипичные антипсихотики на 25–33 % более эффективны при позитивных симптомах шизофрении, чем типичные нейролептики.

• Атипичные антипсихотики на 66–75 % оказывают больший клинический эффект при симптомах, не поддающихся лечению типичных антипсихотиков, например, при негативных симптомах, нарушении мышления и депрессии.

• Амисульприд наполовину сокращает процент рецидива при шизофрении, в сравнении с типичными антипсихотиками.

• Различия новых антипсихотиков особенно заметны в отсутствии побочных эффектов, в возвращении социальных функций, лучшей эффективности при негативных симптомах, расстройствах мышления и аффективных симптомах.

• Хорошая эффективность антипсихотиков нового поколения позволяет многим пациентам с шизофренией в значительной степени жить нормальной жизнью.

Табл. 3. Новые антипсихотические препараты

Препарат	Тип рецепторов (в порядке снижения степени сродства)	Рекомендуемые дозы (мг/сут) в скобках указаны терапевтически оправданные дозы в отдельных случаях
Амисульприд	D	300-800 (50-1200)
Клозапин	5HT, D, α, M, H	200-450 (50-900)
Оланзапин	5HT, D, α, M, H	10 (5-20)
Кветиапин	H, 5HT, , α, D	150-750
Рисперидон	5HT, D, α, H	4-6 (1-16)
Сертиндол	5HT, D, α	12-20 (4-24)
Зипразидон	5HT, D	40-160
Зотепин	5HT, D, α, H, M	100-300 (50-450)

Примечание: виды рецепторов: 5HT – серотониновые, D – дофаминовые, A (α) – альфа – адренергические, H – гистаминовые, M – мускариновые

Типичные терапевтические ситуации при лечении шизофрении

1. **Лечение первого эпизода**

• Амисульприд 400–800 мг/сут или

Оланзапин 2,5 – 10 мг внутрь на ночь или

Рисперидон 1 мг внутрь на ночь с последующим увеличением до 1 мг 2 раза в сутки или до 2 мг на ночь или

Кветиапин 25 мг внутрь 2 раза в 1 день; при хорошей переносимости – 50 мг 2 раза на 2–й день, 100 мг 2 раза на 3–й день и 150 мг 2 раза в день на 4–й день. Обычная эффективная дневная доза составляет 300–450 мг в несколько приемов.

Диазепам 5–10 мг внутрь (не выше 40 мг/сут) при явлениях тревоги, возбуждения, бессонницы.

2. **Профилактика рецидива – применение депо – антипсихотиков**

• Конста (см. выше) или

• Флупентиксол деканоат 10 мг в/м в качестве пробной дозы, затем величину дозы подбирать между 20 и 80 мг, а интервал введения между 2 и 4 нед. или

• Флуфеназина деканоат 12,5 мг в/м в качестве пробной дозы, затем величину дозы подбирать между 12,5 и 75 мг, а интервал введения между 2–4 нед. или

• Галоперидол деканоат 50 мг в/м в качестве пробной дозы, затем величину дозы подбирать между 50 и 300 мг, вводить 1 раз в 4 нед.

• Зуклопентиксол деканоат 100 мг в/м в качестве пробной дозы, затем величину дозы подбирать между 200 и 400 мг, а интервал введения между 2 и 4 нед.

3. Стандартная терапевтическая ситуация – замена антипсихотика

В большинстве случаев не имеет смысла менять типичный нейролептик на другой типичный препарат этого класса. Единственное исключение – переход на депонированную форму. По возможности следует заменять типичный нейролептик антипсихотиком нового поколения (клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, амисульприд, сертиндол, зипразидон и др.)

В связи с тем, что применение клозапина требует непрерывного контроля за показателями крови, этот препарат обычно используется для терапии пациентов, резистентных к другим антипсихотикам.

а) Критерии выбора: замена на новый препарат против продолжения терапии старым препаратом

Замена, если пациент

• Не соблюдает режим приема препарата

• Согласен с необходимостью продолжать лечение

• С эффектом принимает нейролептик перорально

• Ищет помощи врача по поводу психиатрических расстройств.

Замена с предосторожностью, если

• Снижение дозы старого препарата может быть не менее эффективной, чем замена на новый

• Состояние пациента остается стабильным на фоне приема депонированной формы нейролептика или клозапина

• Активное злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе

• Недовольство обликом «больного на лекарствах».

Отказ или отсрочка замены

• На начальных этапах стабилизации состояния после очередного обострения

• Если для обеспечения регулярного приема препарата требуется назначение депонированной формы нейролептика

• Если высока вероятность обострения заболевания

б) Процедура замены антипсихотических препаратов

Идеальным для замены препарата можно считать период после 6 месяцев стабильной ремиссии, особенно если лечащий врач и персонал хорошо знают больного.

Обычная длительность периода постепенного перехода с типичного нейролептика на новый антипсихотик занимает от 2 недель до 3 месяцев. Следует учесть, что чем тяжелее состояние пациента, тем медленнее надо проводить замещение одного препарата другим. Дозы нейролептиков со слабым антипсихотическим действием и клозапина следует снижать медленнее, чем дозы более мощных перпаратов.

При определении скорости снижения дозы предыдущего препарата ориентируются на суточную дозу, силу антипсихотического действия и способ введения типичного нейролептика. Полезным является использование таблицы аминазинового эквивалента, предложенного Мосоловым.

Табл. 4. Таблица доз и аминазиновых эквивалентов антипсихотических средств

1. Суточные дозы, применяемые в стационаре (мг) 2. Средняя суточная доза (мг) 3. Аминазиновый эквивалент (условные единицы) 4. Антипсихотическое действие 5. Седативное действие					
ПРЕПАРАТ	**5.**	**4.**	**3.**	**2.**	**1.**
Хлорпромазин (аминазин)	++++	++	1,0	300	200-1000
Левомепрамазин (тизерцин)	++++	+	1,5	200	100-500
Клозапин (Лепонекс, Азалептин)	++++	+++	2,0	150	100-900
Тиоридазин (Меллерил, Сонапакс)	+++	+	1,5	200	50-600
Хлорпротиксен (Труксал)	+++	++	2,0	150	30-500
Перициазин (Неулептил)	+++	+	1,5	200	100-300
Зуклопентиксол (Клопиксол)	+++	++	4,0	75	25-150
Алимемазин (Терален)	++	+	3,0	100	25-40
Галоперидол	++	+++	30.0	10	6-100
Сультоприд (Топрал)	++	+++	0,5	600	200-1200
Флупентиксол (Флуанксол)	++	+++	20,0	12	3-18
Дроперидол (Дролептан)	++	+++	50,0	6	2-40
Оланзапин (Зипрекса)	++	+++	30,0	10	5-20
Кветиапин (Сероквель)	++	+++	1,0	400	75-750
Тиаприд (Тиапридаль)	++	+	1,0	400	75-750
Рисперидон (Рисполепт)	+	+++	1,0	300	200-600
Флуфеназин (Модитен)	+	+++	36,0	8	2-20
Пипотиазид (Пипортил)	+	+++	7,0	40	30-120
Тиопроперазин (Мажептил)	+	+++	15,0	20	5-60
Амисульприд (Солиан)	–	++	0,5	600	100-1200
Сульпирид (Эглонил)	–	++	0,5	600	400-2400
Дикарбид (Карбидин)	–	+	3.0	100	50-200

Примечание к таблице: +++ – максимально выраженное действие; +++ – выраженное действие; ++ – умеренное; + – слабое; – отсутствует.

Приведенные дозы и аминазиновые эквиваленты используются при пероральном приеме препаратов, в случае парентерального введения дозу следует уменьшить в 2 раза.

Общие правила назначения нейролептиков и диагностика побочных эффектов терапии

Выбор нейролептика зависит от главных и второстепенных фармакологических свойств, токсичности препарата, опыта врача в отношении применения нейролептиков и лекарственного анамнеза пациента. Доза нейролептика зависит от характера и выраженности психических расстройств, стадии болезни и конституции пациента. Следует помнить о широком терапевтическом диапазоне нейролептиков. Необходимо «титровать» препарат до получения терапевтического эффекта. Начинать лечение следует с пробной дозы (1/2–1 таблетки) для выяснения возможности развития побочных действий. Необходимую дозу можно дать через два часа наблюдения за больным. Для купирования психомоторного возбуждения у больного не следует назначать сразу высокие дозы, поскольку нейролептики кумулируются. Увеличение дозировок нейролептика проводят не чаще, чем 1 раз в 3–е суток. После выбора препарата и подбора его дозы составляется график приема. На 3–и 4–е сутки можно установить однократный

прием преимущественно на ночь. После купирования острых явлений и стабилизации состояния, назначается поддерживающая терапия. Отмена препарата проводится, как правило, постепенно.

Наиболее частыми побочными эффектами при лечении традиционными нейролептиками являются экстрапирамидные двигательные расстройства. Американская классификация DSM-IV выделяет **паркинсонизм, острую дистонию, острую акатизию и поздние дискинезии.**

Критерии диагностики паркинсонизма, вызванного приемом нейролептиков

A. Наличие одного или нескольких симптомов, появляющихся на фоне нейролептической терапии:

1. тремор конечностей, головы, языка;
2. мышечная ригидность с пластическим повышением мышечного тонуса и симптомом «зубчатого колеса»;
3. акинезия.

B. Симптомы группы А появляются в течение первых нескольких недель с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы ранее принимаемых нейролептиков и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров.

C. Симптомы группы А не должны быть обусловлены психическим заболеванием (кататония, негативные симптомы шизофрении, двигательная заторможенность при большом депрессивном эпизоде и др.)

D. Симптомы группы А не должны быть обусловлены действием других препаратов, неврологическим или соматическим заболеванием (болезнь Паркинсона, болезнь Вилсона и др.).

Критерии диагностики острой дискинезии, вызванной приемом нейролептиков

A. Наличие одного или нескольких симптомов, появляющихся на фоне нейролептической терапии:

1. неправильное положение головы и шеи по отношению к туловищу (ретроколлис, тортиколлис);
2. спазмы жевательных мышц (тризм, зевание, гримасничанье);
3. нарушение глотания (дисфагия), речи или дыхания (ларинго – фарингиальные спазмы, дисфония);
4. смазанная и затрудненная речь, обусловленная гипертонусом или увеличением языка (дизартрия, макроглоссия);
5. высовывание языка;
6. спазмы глазодвигательных мышц (окулогирные кризы)

B. Симптомы группы А развиваются в течение первых 7 дней с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы ранее принимаемых нейролептиков и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров.

C. Симптомы группы А не должны быть обусловлены психическим заболеванием (например, кататоническая форма шизофрении)

D. Симптомы группы А не должны быть обусловлены другими препаратами, неврологическим или соматическим заболеванием.

Критерии диагностики острой акатизии, вызванной приемом нейролептиков

A. Появление субъективных жалоб на беспокойство после назначения нейролептиков.

B. Наличие одного из следующих симптомов:

1. суетливость, раскачивание;
2. перетоптывание с ноги на ногу;
3. постоянное хождение, чтобы облегчить беспокойство;
4. невозможность сидеть или стоять спокойно в течение нескольких минут.

C. Симптомы группы А и В появляются в течение первых 4 нед. с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы нейролептика и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров.

D. Симптомы из группы А и В не должны быть обусловлены психическим заболеванием (психомоторным возбуждением при шизофрении, ажитированной депрессией, манией, синдромом гиперактивности, другими состояниями).

E. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены другими препаратами, неврологическим или соматическим заболеванием.

Критерии диагностики нейролептической поздней дискинезии

A. Непроизвольные движения языка, челюсти, туловища, конечностей, возникающие в связи с назначением нейролептиков.

B. Непроизвольные движения наблюдаются на протяжении не менее чем 4–х нед. и характеризуются следующими проявлениями:

1. хореиформные движения;
2. атетоидные движения;
3. ритмические движения (стереотипии).

C. Симптомы группы А и В возникают в процессе нейролептической терапии или в течение 4 нед. после отмены обычных и 8 нед. после отмены депо – нейролептиков.

D. Длительность лечения нейролептиками должна составлять не менее 3 мес. (1 мес, если возраст больного 60 лет и старше).

E. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены неврологическим или каким-либо общесоматическим заболеванием (хореей Гентингтона, болезнью Вильсона, хореей Сиденгама и другими заболеваниями), а также назначением других препаратов (L – допа, бромкриптин).

F. Симптомы группы А и В не должны являться проявлением острой нейролептической дистонии (острой дискинезии).

Совокупность неврологических и психических нарушений при поздней дискинезии свидетельствует о развитии психофармакологической энцефалопатии.

По мере внедрения нейролептиков, которые не повышают уровень пролактина, а также расширения знаний об эндокринной и репродуктивной системах, клиницисты и пациенты все более негативно относятся к повышению уровня пролактина на фоне антипсихотической терапии.

Клинические проявления гиперпролактинемии

1. Менструальная функция:

Ановуляция

Укорочение лютеиновой фазы

Олигоменорея
Аменорея
2. Кормление грудью:
• Чрезмерное увеличение количества молока
3. Половая функция:
• Снижение либидо
• Нарушение оргазма
4. Костная система:
• Снижение плотности костного вещества в связи с дефицитом эстрогена.

Побочные эффекты терапии нейролептиками и их лечение представлены в следующей таблице (табл.4).

Табл. 4. Побочные эффекты нейролептиков и их лечение

№ п/п	Симптомы побочных эффектов	Лечение
1	2	3
1	**Неспецифическое седативное действие**	Снижение дозы препарата до оптимальной
2	**Антиадренергические проявления:** Ортостатическая гипотензия Тахикардия Тахиаритмия Снижение сегмента ST на ЭКГ Плоские U-волны Удлинение интервала QT на ЭКГ Сексуальная дисфункция: затруднение эякуляции, связанное с блокадой альфа-1-адренорецепторов (чаще возникает при назначении тиоридазина и мезоридазина).	Проведение ортостатической пробы с измерением АД до и после пробы. Одевание на ночь эластичных чулков. При выраженной ортостатической гипотонии введение норадреналина (НА), фенилэфидрина. Замена препарата
3	**Экстрапирамидные расстройства вследствие блокады дофаминовых рецепторов базальных ядер:** Острая дистония, выражающаяся во внезапном спазме затылочных, ротовых, глазодвигательных мышц и мышц туловища (обычно на 2-ой неделе лечения). Акатизия - двигательное беспокойство, патологическая неусидчивость. Паркинсонизм в виде классической триады: гипокинезия, повышение мышечного тонуса и тремор покоя. Дискинезия, поздняя дискинезия развивается при длительном приеме нейролептиков. Ее развитие связывают с по-	Купируется в/в или в/м введением бензатропина (0,5-2 мг) или дифенгидрамина (25-50мг). Акинетон 5 мг в/м, в/в или Аминазин 25-50 мг в/м и Кофеин 20%-2,0 п/к Диазепам 20 мг в/в медленно, в/м Клоназепам 2-6 мг/сут Баклофен 15-30 мг/сут Вальпроат натрия 400-600 мг/сут Вит. Е (альфа-токоферол) Ноотропил Пикамилон Пантогам Фенибут Облегчение при акатизии и паркинсо-

	стоянной блокадой дофаминовых рецепторов базальных ганглиев и нарушением баланса между дофаминергической и холинергической системами. Дистония Акатизия	низме приносят бета-адреноблокаторы и антипаркинсоничес-кие средства с м-холиноблокирующим действием, бензодиазепины. Циклодол2-18 мг/сут Акинетон 2-24 мг/сут Тремблекс 0,25-0,5 (2-4 мл) Бензотропин 3-9 мг/сут Пропранолол 20-40 мг внутрь 3-4 раза в сутки *или* Диазепам 2-5 мг внутрь 3 раза в сутки *или* Бензтропин 0,5-4 мг внутрь 1 раз в сутки При развитии поздней дискинезии следует отменить нейролептик или перейти на клозапин (лепонекс). При тяжелом, затяжном течении экстрапирамидного нейролептического синдрома эффективным является проведение экстракорпоральных методов детоксикации – плазмофореза и гемосорбции.
4	**Антихолинергические проявления:** Сухость во рту Запоры Нарушение зрения (аккомодации) Задержка мочи Сексуальная дисфункция	
5	**Глазные проявления:** Патология хрусталика Пигментная ретинопатия	
6	**Эндокринные проявления:** Повышение секреции пролактина Гинекомастия Галакторея Увеличение массы тела Сексуальная дисфункция	
7	**Изменения ЭЭГ и судорожные припадки**	
8	**Гематологические проявления:** Эозинофилия Лейкоцитоз Лейкопения Агранулоцитоз	Соматические осложнения нейролептической терапии чаще возникают у пожилых и ослабленных больных, что надо учитывать при выборе препарата и его дозы (обычно 1/2-1/3 от рекомендуемой).
9	**Кожные проявления:** Фотосенсибилизация кожи Себорейный дерматит	
10	**Нарушения половой сферы:** Снижение либидо Оргазмическая дисфункция Эректильная дисфункция, в том числе приапизм Эякуляторная дисфункция	
	Уменьшение объема эякулята Задержка эякуляции	
11	**Злокачественные нейролептический синдром** - угрожающее для жизни состояние. Характеризуется мышечной ригидностью, дистонией, акинезией, мутизмом, оглушением, ажитацией. Вегетативные симптомы включают повышение температуры до 41°С, потливость, тахикардию, повышение артериального давления. Лабораторные исследования выявляют печеночную недостаточность. У молодых людей при использовании нейролептиков пролонгированного действия смертность составляет 30%.	Немедленная отмена нейролептиков, охлаждение больного, поддержание водно-электролитного баланса и других показателей жизненно важных функций, симптоматическое лечение лихорадки, противопаркинсонические препараты, миорелаксанты, бромкриптин или амантадин, ноотропы, гипербарическая оксигенация, экстракорпальная гемосорбция и плазмаферез. Инфузионная терапия (от 2,5 до 6 л сут) Бромкриптин 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки, увеличивая до 5 мг 3 раза в сутки (15 мг/сут) Дантролен 50 мг в/в каждые 12 час, не выше 7 таких доз.

Глава 1.3. Антидепрессанты. принципы лечения антидепрессантами

Введение

В течение последнего десятилетия показания к применению и процедура назначения антидепрессантов значительно изменились. Это произошло под действием таких факторов:

1. Появились лекарственные средства, которые переносятся лучше, чем препараты имипраминовой группы. Они упрощают амбулаторное лечение, проводимое как психиатрами, так и врачами общей практики.

2. Расширились официальные показания к применению антидепрессантов, которые используются при тревожных расстройствах.

3. Наблюдается тенденция к увеличению продолжительности лечения депрессивных эпизодов с целью предупреждения обострений и рецидивов.

Клинически выраженная депрессия требует биологического лечения. Вместе с тем, две трети пациентов с депрессией не попадают в поле зрения психиатра и наблюдаются врачами общей медицинской практики. От 5 до 8 % от общего потока поликлинических больных составляют случаи выраженной депрессии. По мнению Мосолова (1995), **современный этап фармакотерапии депрессий характеризуется следующими особенностями.**

1. Увеличилось число трудно распознаваемых атипичных и стертых форм депрессии.

2. Основной контингент больных депрессией наблюдается врачами общей медицинской практики, подготовка которых в области психиатрии недостаточна.

3. Часть больных депрессией терапевтически резистентна к классическим антидепрессантам, что требует введения новых препаратов и средств, преодолевающих терапевтическую резистентность.

4. Новые препараты нуждаются в изучении и объективной оценке.

5. Выявились новые показания к назначению классических антидепрессантов. Так, ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) более эффективны, чем трициклические антидепрессанты (ТЦА) при атипичных депрессиях и обсессивно – фобических расстройствах, а ТЦА при паническом расстройстве.

6. С введением МКБ-10 изменилась классификация депрессий, и введены новые диагностические категории – дистимия, атипичная депрессия, большой депрессивный эпизод, сезонные депрессии, депрессивное расстройство адаптации.

7. Значительный прогресс достигнут в области изучения механизмов действия антидепресантов и патогенеза депрессий, что позволяет синтезировать препараты с заданными клиническими свойствами.

Таким образом, депрессия по современным представлениям является уже не психиатрической, а общемедицинской проблемой. Депрессия как болезнь сравнима с диабетом или артериальной гипертензией. Около 25 % женщин и 12 % мужчин, по данным ВОЗ, хотя бы раз в жизни перенесли депрессивный эпизод. В общемедицинской практике врачи неохотно говорят о психических проблемах пациентов из-за объективных и субъективных причин. Выделяются следующие препятствия для распознавания депрессивных расстройств врачами общей практики:

1. социальная стигматизация больных с психическими расстройствами;

2. маскированные (соматизированные) депрессии;

3. коморбидные соматические заболевания;

4. «молчаливое соглашение» между интернистом и пациентом во время беседы избегать темы психического здоровья;

5. ограничение времени для беседы;

6. неадекватность медицинского образования.

Нередко в общемедицинской практике депрессивные больные предъявляют жалобы на утомление, чувство усталости, желудочно – кишечные расстройства (анорексия, потеря веса, расстройства желудка, запоры), головокружение, обмороки, головные боли, тики (Widmer & Cadoret, 1978). Депрессия, маскированная соматическими жалобами, часто встречается у пожилых пациентов, пациентов с низким образовательным уровнем, алекситимией и недостаточным опытом рефлексии. Отсутствие навыков распознавания депрессии врачами общей практики приводит к значительным экономическим издержкам. Пациентам назначаются многочисленные лабораторные и диагностические исследования. Непрямые расходы на депрессивных больных значительно превышают стоимость самого лечения. По опыту экономически развитых стран непрямые расходы составляют более половины всех расходов, тогда как прямые расходы только 28 %. Непрямые расходы при депрессиях включают повышенный риск соматических заболеваний, стоимость госпитализации, увеличение оплаты отпусков по болезни, снижение продуктивности на работе во время депрессивного эпизода.

Таким образом, лечение депрессивных расстройств может быть одним из наиболее важных аспектов работы не только психиатрических, но и общих медицинских учреждений. Приоритетными в терапевтическом процессе являются следующие задачи:

1) редуцирование (купирование) симптомов депрессивного расстройства;

2) восстановление психосоциального статуса и коммуникации;

3) минимизация вероятности ухудшения состояния и рецидива заболевания.

Многочисленные рандомизированные контролируемые клинические испытания показали эффективность лечения антидепрессантами всех форм депрессивных эпизодов, дистимического расстройства, депрессивной фазы биполярного расстройства. За исключением случаев противопоказаний, лечение антидепрессантами является ведущим в терапии умеренных и тяжелых депрессивных и дистимических расстройств.

Следующая классификация антидепрессантов основана на их воздействии на трансмиттеры, вовлеченные в патофизиологический механизм депрессивного расстройства.

1. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – трициклические антидепрессанты (ТЦА).

2. Тетрациклические антидепрессанты.

3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

4. Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО).

5. Обратимые ИМАО.

6. Антидепрессанты с другим механизмом действия.

1.3.1 Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) используются около 40 лет и до последнего времени являлись золотым стандартом, с которым сравнивали все новые антидепрессанты. Однако ТЦА оказывают различное действие на самые разные нейротрансмиттеры и, следовательно, имеют много побочных эффектов. Это седация, повышение массы тела, сухость во рту, путаница мыслей, сердечные аритмии, снижение артериального давления, задержка мочеиспускания. Побочные эффекты ТЦА затрудняют их использование врачами общей практики. Эти эффекты могут также привести к неадекватному лечению депрессивных больных. ТЦА недороги, и их применяют пациенты с невысоким социально – экономическим статусом. Однако ряд последних исследований показывает, что общая стоимость лечения может быть

ниже при использовании более дорогих препаратов с меньшими побочными эффектами. В группу ТЦА входят следующие препараты: амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, мапротилин, нортриптилин, протриптилин, тримипрамин. К препаратам нового поколения – «двойным ингибиторам» обратного захвата и серотонина и норадреналина, относится венлафаксин.

Классическим ТЦА является **амитриптилин (Amitriptyline).** *Син.*: Амизол, Дамилена малеинат, Триптизол, Эливел. В спектре психотропной активности амитриптилина сочетаются тимоаналептический и седативный эффекты. Препарат применяют для лечения тревожных депрессий. Препарат не используется для лечения депрессии, сопровождающейся выраженной заторможенностью. Противопоказания: лечение ингибиторами МАО и период в течение 2 нед. после их отмены; недавно перенесенный инфаркт миокарда; глаукома; атония мочевого пузыря; гипертрофия предстательной железы; паралитическая непроходимость кишечника; пилоростеноз; хроническая сердечная недостаточность; тяжелая артериальная гипертония; язвенная болезнь желудка и 12 п. к.; беременность и грудное вскармливание; детский возраст до 7 лет. Побочные действия: сонливость, дезориентация, усиление психотических симптомов, экстрапирамидные расстройства (редко), сухость во рту, запоры, желтуха, задержка мочи, расстройства аккомодации, тахикардия, ортостатическая артериальная гипотензия, нарушение сердечной проводимости, экстрасистолия, снижение потенции, изменение либидо, гинекомастия, галакторея, аллергические реакции. Меры предосторожности: препарат не следует назначать с ИМАО, после применения последних амитриптилин назначается только через 1–2 нед. Пожилым пациентам препарат назначают в меньших дозах. С осторожностью применяют при ИБС, аритмиях, сердечной недостаточности. Лечение проводят под контролем ЭКГ. **Дозы и применение.** Внутрь: разовая доза 12,5–75 мг; средняя суточная доза 150–250 мг. При тяжелых депрессиях применяется в/м или в/в по 20–40 мг 3–4 раза в сутки. В общемедицинской практике амитриптилин в настоящее время применяется редко в дозе 25–100 мг/сут. Выпускается в таблетках по 0,025 г., 0,01 г. и в капсулах по 50 мг.

Имипрамин (Imipramine) *Син.* мелипрамин, тофранил – ингибирует обратный захват нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, серотонина). Главной особенностью психотропного действия имипрамина является сочетание тимоаналептического эффекта со стимулирующим. Препарат выравнивает патологически пониженное настроение, уменьшает чувство тоски, безнадежности, подавленности. Стимулирующие свойства имипрамина выражаются в уменьшении заторможенности, появлении бодрости и активности. Препарат эффективен также при хроническом болевом синдроме и ночном недержании мочи (начиная с 5–го года жизни). Из побочных явлений при терапии имипрамином могут наблюдаться: сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры, потливость, головокружение, головная боль, тремор, тахикардия, задержка мочеиспускания, галакторея, гинекомастия, снижение либидо, эректильная дисфункция, аллергические реакции, фотосенсибилизация. Реже наблюдаются жажда, зуд. Противопоказания к применению общие для всех ТЦА. Противопоказан при шизофрении, эпилепсии, аденоме предстательной железы, глаукоме. Не совместим с алкоголем, ИМАО. Снижает эффективность фенитоина и бета – адреноблокаторов. Холинолитики, фенотиазины и бензодиазепины повышают седативную и центральную холинолитическую активность. **Дозы и применение.** При приеме внутрь начальная доза 25–50 мг/сут, средняя суточная доза 150–250 мг/сут. В общемедицинской практике следует начинать прием в дозе с 10 мг/сут. Доза при ночном недержании мочи у детей 3–6 лет 5 мг; 7–12 лет 25 мг на ночь. В/м 75 мг в 3 приема; по достижению эффекта переходят на прием препарата внутрь. У пожилых пациентов оптимальная доза 30–50 мг. При этом необходим контроль артериального давления, ЭКГ, функции печени, почек и картины крови. Выпускается в драже по 25 мг и в ампулах по 2,0 мл 1,25 % раствора.

Кломипрамин (Clomipramine) *Син.:* Анафранил, Клофранил, Кломинал. Оказывает действие на депрессивный синдром в целом, включая психомоторную заторможенность, подавленное настроение и чувство тревоги. Кломипрамин оказывает также специфическое действие при обсессивно – компульсивном и хроническом болевом синдромах. Показан при дистимических состояниях в рамках психопатических нарушений у детей и подростков, при навязчивых состояниях, при ночном недержании мочи. Противопоказания: гиперчувствительность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, лечение ИМАО, беременность, кормление грудью. Побочные действия: сухость во рту, обильное потоотделение, мелкий тремор, головокружение, парез аккомодации, задержка мочеиспускания, ортостатическая артериальная гипотензия, заторможенность, аллергические кожные реакции; редко – нарушение функции печени, гипер-пирексия, судороги, агранулоцитоз. Несовместим с ИМАО. Применяется внутрь по 25 мг/сут в 2 приема. **Дозы и применение**. В течение 1 нед. дозу постепенно увеличивают до 50 мг 2–3 раза в сутки, а после достижения клинического эффекта переходят на поддерживающую дозу 25 мг 2–3 раза в сутки. В/м 25–50 мг/сут, дозу постепенно увеличивают на 25 мг ежедневно до 100–150 мг/сут. В/в капельно 50–75 мг (растворив в 5 % растворе глюкозы или 0,9 % растворе хлорида натрия) в течение 1,5–3 ч 1 раз в сутки. При хронических болях 10–150 мг/сут; у пожилых пациентов начальная доза – 10 мг/сут с постепенным повышением до 30–50 мг/сут в течение 10 дней. В общемедицинской практике, особенно пожилым больным, препарат назначается в начальной суточной дозе 10 мг. Постепенно, в течение 10 дней, дозу увеличивают до оптимального уровня 30–50 мг/сут (в тяжелых случаях суточная доза может достигать максимальной – 250 мг/сут). Преимуществом кломипрамина является более быстрое терапевтическое действие на депрессию: при назначении препарата этот эффект проявляется на 2–4–ый день, а при использовании имипрамина обычно на 6–8–й день лечения.

При назначении кломипрамина следует соблюдать чрезвычайную осторожность у пациентов с эпилепсией и другими заболеваниями, предрасполагающими к развитию судорог, в период алкогольной абстиненции, при наличии сердечно – сосудистой недостаточности, нарушениях внутрисердечной проводимости или аритмий. Пациентам, в анамнезе которых имеются сведения о повышении внутриглазного давления, наличии остроугольной глаукомы или задержки мочи; пациентам с гипертиреозом или получающим препараты щитовидной железы; пациентам с тяжелыми заболеваниями печени или опухолями мозгового слоя надпочечников; пациентам с хроническими запорами лечение кломипрамином следует проводить под строгим врачебным наблюдением. Выпускается в таблетках по 10, 25 мг, в таблетках ретард по 75 мг; в растворе по 25 мг в 1 ампуле по 2,0 мл.

Дезипрамин (Dezipramini) *(син.* Петилил*)* – трициклический антидепрессант, показанный при депрессии с ведущими симптомами вялости и торможения. Дезипрамин обладает активирующим действием, поэтому помимо общих для ТЦА побочных эффектов, при его передозировке могут наблюдаться расстройства сна, усиление страха, внутреннее беспокойство и возбуждение. При сопутствующей шизофренической симптоматике возможна активация психотических симптомов и агрессивности. У пациентов пожилого возраста может быть дизартрия, атаксия, делирий, состояния спутанности, недостаточная способность сосредоточиться, галлюцинации, инверсия фазы – переход депрессии в манию. Переносится лучше имипрамина. В общемедицинской практике следует назначать с осторожностью в малых дозировках – 25–50 мг/сут. Выпускается в драже по 25 мг.

Тримипрамин (Trimipramine) по структуре и основным фармакологическим свойствам близок к мелипрамину, но в отличие от него обладает выраженным седативным и анксиолитическим действием. В связи со слабо выраженным центральным холинолитическим действием препарат хорошо переносится. Следует обратить внимание на возросшую частоту депрессий, при которых пониженное настроение сочетается с общей заторможенностью и внутренней тревогой. Внешняя картина таких депрессий напоминает апатическую, но при более

детальном изучении выявляются внутренние тревожность и озабоченность. **Дозы и применение.** В общемедицинской практике тримипрамин следует назначать не более 100 мг препарата. Заканчивать терапию необходимо медленным снижением дозы. После резкого прерывания лечения могут наблюдаться симптомы абстиненции. Выпускается в драже, содержащем 25 мг тримипрамина гидрохлорида.

Доксепин (Doxepin) (*син.* Синекван) – ингибирует обратный нейрональный захват биогенных аминов (норадреналина, серотонина), оказывает также анксиолитическое, седативное действие. Показан при неврозах, нарушениях сна невротического генеза, при легких бредовых синдромах, возникающих при алкоголизме. Противопоказания: гиперчувствительность, глаукома, аденома предстательной железы, инфаркт миокарда, тяжелые нарушения функции почек, печени и кроветворной системы, детский возраст (до 12 лет), беременность и кормление грудью. Побочные действия: головная боль, головокружение, сонливость или бессонница, спутанность сознания, дезориентация, беспокойство, чрезмерная седация, тошнота, рвота, запор, сухость слизистых оболочек ротовой полости и носа, тахикардия или брадикардия, мышечный тремор, повышенная потливость, кожная сыпь, зуд. Лекарственные взаимодействия: усиливает эффект атропина, леводопы, повышает токсичность барбитуратов, морфина и петидина. При сочетании с нейролептиками следует снижать дозу на 50 %, сочетание с препаратами лития может вызвать тяжелый перниционзный невротический синдром. Этанол увеличивает седативную активность. Меры предосторожности: не применять с ингибиторами МАО (следует отменить на 2–3 нед), сультопридом, хлорпромазином, хинидином, с осторожностью назначать одновременно с гликозидами наперстянки и баклофеном. Во время лечения нельзя управлять автотранспортом или работать с движущимися механизмами. С осторожностью применяют у пожилых, истощенных больных, у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердечно – сосудистой системы. **Дозы и применение.** Назначают внутрь 10–25 мг/сут в 3 приема. При умеренных и тяжелых невротических состояниях до 150 мг/сут. Максимальная суточная доза – 300 мг. Детям старше 12 лет – 0,5 мг/кг массы тела в сутки. Выпускается в капсулах по 10 или 25 мг № 30.

Пипофезин (Pipofezine). *Син.* Азафен. Трициклический антидепрессант мягкого действия, с умеренной антидепрессивной активностью; хорошо переносится больными; у больных шизофренией не вызывает обострения симптоматики; не усиливает тревогу и страх; не нарушает сон; не обладает кардиотоксическими свойствами. В связи с отсутствием холинолитического действия может назначаться больным глаукомой. Противопоказания: гиперчувствительность; печеночная, почечная и сердечная недостаточность; инфаркт миокарда; ИБС; состояние после острого нарушения мозгового кровообращения; тяжелые инфекционные заболевания; сахарный диабет. Побочные действия: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, аллергические реакции. Меры предосторожности. Препарат не следует назначать совместно с ИМАО. После применения последних пипофезин назначают через 1–2 нед. При беременности и грудном вскармливании назначают по строгим показаниям. **Дозы и применение.** Разовая доза 25–50 мг; средняя суточная доза 100–200 мг. Азафен. Таблетки по 25 мг № 250.

Мапротилин (Maprotiline) (син. Лудиомил®) – тетрациклический антидепрессант. Механизм действия связан с выраженным и избирательным торможением обратного захвата норадреналина в пресинаптических нейронах коры головного мозга. Лудиомил обладает определенным сродством к центральным альфа-1–адренорецепторам, умеренной ингибирующей активностью по отношению к гистаминовым Н1–рецепторам, оказывает умеренное антихолинергическое действие. Считается, что во время длительного лечения мапротилин меняет функциональное состояние эндокринной системы и нейромедиаторов. Показан при состояниях дисфории или раздражительности, апатии (особенно в пожилом возрасте), при психосоматических расстройствах. Показаниями к назначению лудиомила в общемедицинской практике являются депрессивные состояния различного генеза, в том числе органические, симптома-

тические, климактерические и инволюционные. Противопоказания: гиперчувствительность, эпилепсия, острая стадия инфаркта миокарда, нарушения проводимости миокарда, аритмии, закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы, острая алкогольная интоксикация, отравления снотворными препаратами, центральными анальгетиками, психотропными средствами, выраженные нарушения функции почек и/или печени, кормления грудью. Побочные действия: ортостатическая артериальная гипотензия, тахикардия, аритмии, нарушения либидо и потенции; гинекомастия, лейкопения, агранулоцитоз, эозинофилия, локальные или генерализованные отеки. Меры предосторожности при нарушениях мочеиспускания, стойких запорах, повышенном внутриглазном давлении, заболеваниях сердечно – сосудистой системы. При назначении препарата необходимы контроль психического и неврологического статуса, регулярное исследование состава периферической крови, определение функции почек и печени. Больным с повышенным риском возникновения побочных эффектов со стороны сердечно – сосудистой системы показан регулярный контроль АД и ЭКГ. После применения ИМАО мапротилин назначают через 2 нед.; тот же интервал соблюдают и при замене мапротилина ИМАО. Пациентам, принимающим мапротилин, следует воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психических и двигательных реакций. Лекарственные взаимодействия: уменьшает антигипертензивный эффект гуанетидина, бетанидина, резерпина, метилдопы, клонидина. Усиливает влияние на сердечно – сосудистую систему симпатомиметических препаратов (норадреналина, адреналина, изопреналина, эфедрина и фенилэфедрина и др.) тироксина. Повышает активность этанола. **Дозы и применение.** Применяется внутрь по 25–75 мг в 1–3 приема. В амбулаторных условиях препарат назначается внутрь по 25 мг 1–3 раза в сутки, или 75 мг в 1 прием. Максимальная доза при амбулаторном лечении 150 мг/сут, при стационарном – 225 мг/сут. При уменьшении депрессивных симптомов разовая доза может быть постепенно снижена до 25–50 мг. В/в суточная доза 25–100 мг капельно в течение 1,5–2 ч (разводят в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкоза). При достижении антидепрессивного эффекта (через 1–2 нед.) переходят на прием препарата внутрь. Пожилым и соматически ослабленным больным лудиомил назначают в начальной дозе 10 мг 3 раза в сутки или 25 мг 1 раз в сутки. Лудиомил следует назначать с осторожностью пациентам с нарушениями мочеиспускания, стойкими запорами, при повышенном внутриглазном давлении; пациентам с заболеваниями сердечно – сосудистой системы, больным гипертиреозом или получающим препараты щитовидной железы. При лечении необходим регулярный контроль АД, ЭКГ, картины периферической крови. При совместном назначении лудиомила с препаратами, снижающими порог судорожной активности, возрастает опасность развития судорог. Он также уменьшает или устраняет антигипертензивное действие таких препаратов как гуанетидин и бетанизин, резерпин, альфа – метилдопа, клонидин. Лудиомил выпускается в таблетках по 10, 25, 50, 75 мг и в ампулах по 5,0, содержащей 25 мг мапротилина.

Миансерин (Mianserin) *Син.* леривон, миансан. Препарат обладает выраженной способностью блокировать альфа-2–адренорецепторы и при длительном применении вторично увеличивать высвобождение норадреналина (НА). Профиль психотропной активности препарата состоит из тимоаналептического и седативного эффектов. По силе своего действия относится к «малым» антидепрессантам, что определяет его применение преимущественно в общей медицинской практике. Под его влиянием редуцируются такие симптомы, как тревога, чувство внутреннего напряжения, нарушения сна. По своей способности купировать нарушения сна и тревогу миансерин может конкурировать с транквилизаторами, но в отличие от последних не вызывает привыкания и зависимости. Терапевтическое действие миансерина имеет 4 составляющих, которые развиваются постепенно. В первый день терапии проявляется седативное действие и положительное влияние на сон. В течение первой недели развивается противотревожное действие. Затем в первые две недели терапии проявляется антидепрессивное и антиа-

грессивное (антисуицидальное) действие. **Дозы и применение.** В общемедицинской практике рекомендуется применять индивидуально подобранные дозировки, начиная с 30 мг. В редких случаях при лечении миансерином наблюдаются нарушение гемипоэза, судороги, гипомания, гипотензия, артралгии, отеки, гинекомастия, нарушения функции печени, экзантема. Если миансерин назначен больному сахарным диабетом, заболеваниями сердечно – сосудистой системы, с недостаточностью почечных или печеночных функций, то следует контролировать дозы препаратов, включенных в сопутствующую терапию. Больные с закрытоугольной глаукомой или аденомой простаты, принимающие миансерин, должны находиться под постоянным наблюдением. Препарат принимается один раз в день вечером или на ночь. Средняя суточная доза 30–90 мг; пожилым пациентам 30 мг/сут. Леривон (миансерин) выпускается в таблетках по 30 мг.

Миртазапин (Mirthazapin) (*син.* Ремерон) – близкий по химической структуре к миансерину (6–азамиансерин) препарат. Он слабо блокирует обратный захват НА, является антагонистом пресинаптических и постсинаптических альфа-2–адренорецепторов и постсинаптических С2– и С3–серотониновых рецепторов и, следовательно, избирательно потенцирует воздействие серотонина на С1–серотониновые рецепторы. То есть препарат обладает смешанным НА и серотонинпозитивным действием и практически лишен адренолитических и холинолитических свойств, но обладает умеренным антигистаминным эффектом.

Спектр психотропной активности миртазапина определяется умеренным тимоаналептическим эффектом и седативным компонентом, поэтому он показан при тревожных депрессиях различного генеза. Благодаря своему умеренному седативному действию препарат не актуализирует суицидальные мысли в процессе терапии. **Дозы и применение.** Миртазапин назначается в дозе 15–30 мг 1 раз в сутки. Эффект развивается постепенно к 2–3 неделе терапии. Но лечение препаратом следует продолжать еще в течение 4–6 месяцев. Среди побочных эффектов отмечаются дневная сонливость, сухость слизистых оболочек, усиление аппетита и увеличение массы тела, тремор, угнетение костномозгового кроветворения. Поскольку изоэнзим Р-450 не участвует в метаболизме препарата, многочисленных лекарственных взаимодействий удается избежать. Не рекомендуется применять препарат в сочетании с ИМАО и в период беременности. Ремерон выпускается в таблетках по 30 и 45 мг.

Тианептин (Tianeptine) (*син.* Коаксил) оказывает выраженное антидепрессивное и анксиолитическое действие, занимает промежуточное положение между седативными и стимулирующими антидепрессантами. Тианептин относится к группе антидепрессантов с недостаточно известным механизмом действия (Мосолов,1995). Предполагается, что он, в отличие от других антисеротонинергических препаратов, облегчает обратный захват серотонина пресинаптической мембраной и практически не оказывает влияния на норадренергическую и дофаминергическую системы. Коаксил является единственным антидепрессантом, который повышает обратный захват серотонина. Благодаря изучению коаксила выдвинуто три гипотезы нового концептуального подхода к патофизиологии и терапии аффективных расстройств:

• Возможно, существует два типа депрессии; имеющиеся данные позволяют предполагать, что некоторые формы депрессии связаны с избытком серотонина, а другие – с его дефицитом.

• Депрессия может развиваться в результате скорее избыточной серотонинергической трансмиссии, чем дефицита 5–НТ. Этот избыток может вторично корректироваться антидепрессантами, даже теми, которые исходно подавляют обратный захват серотонина.

• Депрессия может характеризоваться скорее нестабильностью серотонинергической системы, чем избытком или недостатком серотонинергической нейротрансмиссии.

Важно отметить такие свойства коаксила, которые позволяют расширить спектр его применения. Коаксил способен повышать уровень возбуждения пирамидальных клеток СА1 гипокампа и подавлять связанную со стрессом гиперактивность гипоталамо – гипофизарно – над-

почечниковой системы, защищать гипокамп от прямого и кумулятивного влияния стрессового воздействия.

По спектру психотропной активности коаксил обладает специфическим анксиолитическим свойством без седации и эффективно воздействует на все проявления депрессии, включая астению, тревогу и широкий круг соматических симптомов, без ущерба для других сфер жизнедеятельности. Он показан при смешанных тревожных и депрессивных состояниях у женщин в период пременопаузы, эффективен при алкогольной депрессии и тревоге, снижает алкогольную мотивацию. В отличие от большинства антидепрессантов коаксил не оказывает влияния на внимание, память и когнитивные функции. Эффективность и переносимость коаксила позволяет рекомендовать его в общемедицинской практике, особенно у пациентов позднего возраста с сопутствующими соматическими заболеваниями. Препарат может назначаться длительно и больным после перенесенных нарушений мозгового кровообращения. Побочные эффекты при назначении коаксила возникают редко и носят быстропроходящий характер. Это гастралгии, абдоминальные боли, сухость во рту, анорексия, тахикардия, экстрасистолия, головные боли, чувство жара, мышечные боли. Однако указанные побочные эффекты встречаются редко и переносятся легче по сравнению с другими антидепрессантами. В общемедицинской практике рекомендуется принимать препарат по 1 таблетке 3 раза в день перед едой. Выпускается коаксил в дозировке по 12,5 мг тианептина в 1 таблетке.

Меры предосторожности: отмену препарата проводят постепенно, снижая суточную дозу в течение 7–14 дней. Тианептин несовместим с ингибиторами МАО. Одновременный прием может привести к развитию коллапса, судорожного синдрома, внезапному подъему АД, гипертермии, смерти. Тианептин назначают только через 1–2 недели после применения ИМАО. **Дозы и применение**. Рекомендуемая доза 12,5 мг 2–3 раза в день перед едой. Выпускается в таблетках по 12,5 мг № 30.

Свойства препаратов и меры предосторожности при назначении антидепрессантов имипраминовой группы (би-, три– и четырехциклические препараты)

Эффективность лечения: доза – 150 мг/сут: доза достигается в течение 2–3 дней. При случаях «тяжелой» депрессии (60–75 %). Период полувыведения более 24 часов, следовательно, возможен только один прием в день.

Противопоказания: глаукома, гипертрофия предстательной железы, сердечная недостаточность – при комбинации с неселективными ингибиторами МАО.

Предварительное обследование: ЭКГ, состояние предстательной железы, заключение офтальмолога. В случаях необходимости: состояние щитовидной железы, ЭЭГ.

Возможные осложнения: тахикардия, ортостатическая гипотония, тремор, дизартрия, сухость во тру, запоры, потливость по ночам. Задержка мочи. **Редкие осложнения**: спутанность сознания у пациентов пожилого возраста, эпилептические припадки, инверсия аффекта – развитие маниакального состояния.

Параметры мониторинга при лечении ТЦА:

- Пульс, АД, физиологические отправления, неврологический статус.
- Состояние сна.
- Контроль за уровнем тревожности.
- Уменьшение заторможенности (риск совершения самоубийства на 10 день).
- Улучшение настроения (на 15–20 день): терапевтическая цель.
- Исчезновение глубокой тоски, меланхолических мыслей, улучшение концентрации внимания.

Длительность лечения антидепрессантами:

• от 6 до 8 недель – первичное лечение,

• от 4 до 6 месяцев – профилактика обострения,

• 18 месяцев и больше – профилактика рецидива при медленном снижении дозы на 25 мг каждые 2 недели.

1.3.2 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

В многочисленных исследованиях показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) равны по эффективности ТЦА, однако лучше переносятся пациентами. Наиболее частые побочные эффекты СИОЗС: тошнота, головная боль, нервозность, нарушения сна и диарея, быстро преходящи. Лучшая переносимость препаратов этой группы делает возможным их использование для лечения пожилых и соматически ослабленных пациентов. Кроме того, по сравнению с ТЦА, СИОЗС имеют более широкие границы безопасности в случае передозировок. К селективным ингибиторам реаптейка серотонина относятся такие препараты, как пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин и циталопрам.

Флуоксетин (Fluoxetine). *Син.* Прозак, Флуксонил. Препарат полностью лишен антигистаминного, холинолитического и адренолитического эффектов. Препарат обладает отчетливым тимоаналептическим действием с преимущественно стимулирующим компонентом и особенно эффективен при обсессивно – фобической симптоматике. Применяется в основном при депрессиях невротического уровня, в том числе соматизированных и дистимических нарушениях, и неглубоких эндогенных депрессиях с заторможенностью. По данным Мосолова (1995), при применении флуоксетина редукция симптоматики развивается достаточно гармонично, постепенно редуцируются апатический депрессивный аффект, сомато – вегетативные проявления, идеи малоценности и другие симптомы. В общемедицинской практике при нерезко выраженных тревожных депрессиях применение препарата в стандартной дозировке дает отчетливый транквилизирующий эффект. Флуоксетин показан также при обсессивно – фобических расстройствах, синдроме предменструального напряжения, личностной патологии, сопровождающейся чрезмерной раздражительностью и повышенной агрессивностью. Побочные эффекты при применении флуоксетина следующие: диспепсические расстройства, аллергические реакции, нарушения половой функции. Поскольку флуоксетин является достаточно мощным ингибитором активности ферментов цитохромов P 450 IID6 и P 450 IIIA4, он может увеличивать клиренс, период полувыведения и уровень содержания в крови всех метаболизирующихся через них лекарственных средств. Ввиду длительного периода полувыведения из организма препарат применяется с осторожностью у пациентов с заболеваниями печени, почек, при беременности и в период лактации.

Дозы и применение. Препарат применяется 1 раз в день или 1 раз в 2–3 дня в средних дозах от 20 до 40 мг утром вместе с пищей. У пожилых больных препарат может приниматься в дозе 5–10 мг/сут. Клинический эффект развивается от конца 1 недели к 4 неделе терапии, а у некоторых больных через 8–12 недель терапии.

Выпускается в капсулах, содержащих 20 мг флуоксетина гидрохлорида (Прозак), или 10 и 20 мг флуоксетина.

Тразодон (Trazodone). Избирательный ингибитор обратного захвата серотонина; характеризуется умеренными антидепрессивным и транквилизирующим свойствами. Противопоказания: гиперчувствительность; беременность и грудное вскармливание. Побочные действия: повышенная утомляемость, сонливость, головная боль, головокружение, бессонница, снижение АД, тошнота, рвота, приапизм. Меры предосторожности. При эпилепсии, заболеваниях печени, почек, инфаркте миокарда препарат назначают с осторожностью и по строгим показаниям. Недопустимо применение тразодона, как и других СИОЗС с ИМАО и некоторыми другими лекарствами (фуразолидон, прокарбазин, селегилин). **Дозы и применение.** Разовая

доза 25–50 мг, средняя суточная доза 100–300 мг. *Син.* Азона. Табл. По 25, 50 и 100 мг. Триттико. Таблетки ретард по 75 и 150 мг.

Флувоксамин (Fluvoxamine). Селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС). Оказывает антидепрессивное анксиолитическое и вегетостабилизирующее действие. Не оказывает холинолитического, антигистаминного и адренолитического действия. Не оказывает кардиотоксических и гипотензивных побочных эффектов. Показания: широкий круг депрессивных состояний, обсессивно – компульсивные расстройства. **Дозы и применение.** Средняя доза 100–200 мг 1 раз в сутки, максимальная доза 400 мг. *Син.* Феварин. Табл. По 50 и 100 мг.

Сертралин (Sertraline) *Син.* Золофт®, Стимулотон®. Является мощным селективным ингибитором реаптейка серотонина и не вызывает блокаду мускариновых, серотониновых, адренергических и ГАМК – ергических рецепторов. Основу профиля психотропной активности составляет отчетливое тимоаналептическое действие со слабым стимулирующим компонентом. По темпу редукции депрессивной симптоматики сертралин несколько уступает флуоксетину. Сертралин оказывает положительное действие на больных с тревожными депрессиями и при нарушениях сна. Препарат эффективен при соматизированных и атипичных депрессиях с явлениями булимиии и увеличением массы тела, при обсессивно – фобических расстройствах, у пожилых больных или при сопутствующей соматической патологии без снижения эффективной дозы – 50–200 мг/сут. Из побочных эффектов отмечаются сухость во рту, задержка эякуляции у мужчин, тремор и потливость. Меры предосторожности. Недопустимо применение сертралина с ингибиторами МАО, так как возможно развитие серотонинового синдрома (спутанность сознания, гипоманиакальное состояние, психомоторное возбуждение, озноб, тремор, диарея). С момента прекращения терапии ИМАО до начала терапии сертралином должно пройти не менее 2 нед; после прекращения приема сертралина до начала терапии ИМАО – не менее 5 нед. Препарат назначают с осторожностью при эпилепсии. **Дозы и применение.** Начальная доза при депрессии и обсессивно – компульсивном расстройстве составляет 50 мг/сут независимо от приема пищи и времени суток. При паническом и посттравматическом стрессовом расстройстве начальная доза может составлять 25 мг/сут. При необходимости доза может быть увеличена постепенно в течение нескольких недель до максимальной – 200 мг/сут. Выпускается в виде таблеток 50 и 100 мг № 28.

Пароксетин (Paroxetine) (с*ин.* Паксил, Пароксин) – является одним из самых мощных специфических блокаторов обратного захвата серотонина среди СИОЗС. Препарат оказывает тимоаналептическое, анксиолитическое и стимулирующее действие. В отличие от других СИОЗС, пароксетин может с успехом применяться не только при легких, но и при выраженных классических эндогенных депрессиях. Редукция симптоматики происходит с 1 недели лечения. В отличие от флуоксетина, пароксетин не вызывает гиперстимуляции, усиления ажитации или нарушения сна. Он показан при болевом синдроме у больных с диабетической нейропатией и безопасен для больных пожилого возраста. **Дозы и применение.** Применяемые дозы составляют 10–50 мг/сут. Оптимальной дозой является 20 мг препарата, принимаемого вместе с пищей 1 раз в сутки. Препарат не следует назначать при нарушениях функции печени и почек, в период беременности и лактации. Выпускается в таблетках по 20 мг № 30.

Циталопрам (Citalopram) — *in vitro* является «стандартом селективности» среди СИОЗС. Он не имеет или имеет очень слабую способность связываться с целым рядом рецепторов, включая гистаминовые, мускариновые и адренергические рецепторы. Этим обстоятельством в значительной степени объясняется отсутствие такого побочного действия, как кардиотоксичность, ортостатическая гипотензия, седативный эффект и сухость во рту. Ципрамил лишь в очень малой степени ингибирует цитохром Р 450 IID6 и, следовательно, не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися этим ферментом. Он не оказывает влияния на проводящую систему сердца и артериальное давление, на гематологические

показатели, на функцию печени и почек. Ципрамил не снижает интеллектуальные способности и психомоторные реакции. Поэтому ципрамил является препаратом выбора для лечения депрессий в общемедицинской практике. Он превосходит по скорости наступления эффекта типичные СИОЗС, не токсичен и не приводит к летальному исходу даже при значительной передозировке. Удобен в применении и может использоваться для профилактики депрессий. **Дозы и применение**. Ципрамил принимается 1 раз в сутки независимо от приема пищи, в любое время суток. Начальная доза 20 мг. В зависимости от индивидуальной реакции пациента и тяжести депрессии доза может быть увеличена до 60 мг. В общемедицинской практике и пожилым пациентам назначается внутрь по 20–40 мг в сутки на один прием. Выпускается в таблетках по 20. № 14, 28, 56 и 40 мг № 28.

Эсциталопрам (Escitalopram) С*ин.* Ципралекс® – S – энантиомер рацемического препарата циталопрама. Препарат представляет собой высокоселективный СИОЗС, действующий путем специфического конкурентного подавления мембранного транспортера серотонина. Исследования продемонстрировали эффективность эсциталопрама в дозе 10–20 мг/сут в лечении депрессии при более высокой эффективности и более ранней коррекции симптоматики по сравнению с циталопрамом. Эффективность эсциталопрама сравнима с эффективностью венлафаксина. Доказано, что эсциталопрам в дозе 10–20 мг/сут достоверно корригирует симптомы тревоги и депрессии у больных с тяжелым депрессивным расстройством, а также обуславливает более быстрое устранение тревожной симптоматики по сравнению с циталопрамом. Препарат также эффективен при панических атаках и генерализованном тревожном расстройстве. Неблагоприятные явления, которые могут возникать на первых неделях лечения, уменьшаются в процессе терапии. **Противопоказания:** беременность и кормление грудью. Выпускается в табл. 10 и 20 мг № 28.

Свойства препаратов и меры предосторожности при назначении серотонинергических антидепрессантов (СИОЗС)

Показаниями к назначению СИОЗС являются депрессивные состояния, обсессивно – компульсивное расстройство, паническое расстройство.

Противопоказания: в сочетании с ИМАО и суматрифтаном вызывает соротониновый синдром, выражающийся в повышении температуры тела и кровяного давления, состоянии спутанности, диарее.

Нежелательные эффекты. Не обладает антихолинергическим действием, но обнаруживает следующие побочные эффекты:

- Со стороны пищеварительного тракта (тошнота, рвота, диарея).
- Кожные высыпания.
- Нарушение сексуальных функций (10–15 %).
- Раздражительность, скачка идей при повышении дозы.
- Гипонатриемия.
- Гипогликемия у больных, которые получают лечение по поводу сахарного диабета.
- Экстрапирамидная симптоматика: тремор, повышение мышечного тонуса (0,5–1 %), особенно у лиц пожилого возраста.
- Взаимодействует с антивитаминами К (необходимо снижать суточные дозы) и бета – блокаторами в процессе печеночного метаболизма.

Совместимость лекарственных препаратов. СИОЗС могут усиливать экстрапирамидную симптоматику, вызванную нейролептиками:

- Потенцируют действие карбамазепина (Финлепсин, Тегретол) – передозировка.
- Усиливают действие пероральных антикоагулянтов – кровоизлияния.

• Потенцируют действие имипраминовых препаратов с угрозой возникновения судорог – интоксикация.

• В комбинации с литием – повышенный риск развития серотонинового синдрома.

1.3.3 Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Из необратимых ингибиторов МАО в настоящее время известным остается только ниаламид (*нуредал).* Главная характеристика необратимых ИМАО – выраженный стимулирующий эффект, обусловленный пролонгированным блокирующим действием. В этом отношении они представляют собой переходную группу между тимоаналептиками и психостимуляторами. По сравнению с классическими ТЦА, необратимые ИМАО более эффективны при невротических и реактивных депрессиях, сопровождающихся тревогой и обсессивно – фобической симптоматикой, а также при атипичных депрессиях. Однако использование ИМАО ограничено в связи с неблагоприятным взаимодействием с пищевым тирозином, содержащимся в таких продуктах, как вино, пряности, копченное мясо. Это взаимодействие может вызвать потенциальную угрозу жизни из-за повышения температуры, гипертонического криза, инфаркта миокарда или инсульта. Таким образом, ИМАО обычно используются только специалистами и только в тех случаях, когда ни ТЦА, ни антидепрессанты нового поколения не дали положительного результата.

Селективные обратимые ингибиторы МАО – А немногочисленны и характеризуются кратковременным блокирующим действием.

Моклобемид (Moclobemide) *Син.* Аурорикс. Этот препарат, в основном, ингибирует МАО – А. В преклинических испытаниях моклобемид показал отсутствие токсического действия на функции печени, а также взаимодействия с пищевым тирозином.

Аурорикс показан при *атипичных депрессиях*, которые распространены в популяции с частотой 0,7 %. Диагноз атипичной депрессии (DSM-IV) ставится в следующих случаях:

• если эти черты доминируют в течение последних 2–х недель большого депрессивного эпизода;

• если в течение последних двух лет имеет место дистимическое расстройство;

• если присутствуют следующие признаки:

а) реактивность настроения (например, настроение улучшается в ответ на действительные или потенциальные позитивные события);

б) два или более симптома из следующих: значительное увеличение веса тела или повышение аппетита; гиперсомния; «свинцовый паралич» (т. е. ощущение тяжести, «наполненности свинцом» в руках и ногах); устойчивый модус повышенной чувствительности к межперсональному общению, не ограничивающийся только периодами сниженного настроения, что приводит к значительному нарушению социальной и трудовой активности;

в) состояние не удовлетворяет одновременно критериям Большого депрессивного эпизода с преобладанием меланхолических или кататонических черт.

Для лечения больных с атипичной депрессией применяются высокие дозы моклобемида (до 500 мг/сут). Обычно к концу первой недели лечения препаратом больные отмечают повышение активности, уменьшение астении, некоторое улучшение настроения. Они меньше фиксированы на своих соматических жалобах и более спокойно реагируют на внешние стрессоры. В резистентных случаях обратимые ИМАО можно сочетать с СИОЗС (флуоксетин, сертралин, ципрамил). Поскольку симптоматика при атипичных депрессиях редуцируется медленно, курс лечения должен продолжаться до 6 месяцев. **Дозы и применение.** Аурорикс выпускается в таблетках по 150–300 мг моклобемида. Начальная доза 300 мг/сут внутрь после еды. При тяжелых депрессиях дозу увеличивают до 600 мг/сут в 2–3 приема. Увеличение дозы проводят не ранее, чем через 1 нед после начала лечения. Препарат хорошо переносится пожилыми

и соматически ослабленными больными. При тяжелом поражении функции печени суточную дозу аурорикса следует снизить до 1/2–1/3 обычно рекомендуемой дозы. Аурорикс. Табл. 150 и 300 мг № 30 и № 100.

Пиразидол (Pirazidoli). *Син.* **Пирлиндол®, Нормазидол® —** производное индола. Оригинальный отечественный препарат (Машковский, Авруцкий, 1975). Блокирует обратный захват норадреналина, в меньшей степени серотонина, и в то же время обратимо ингибирует активность МАО – А (полное восстановление фермента в печени происходи через 6 часов, в мозге – через 24 часа). Отличается от ТЦА меньшей общей токсичностью, но усиливает эффект симпатомиметических аминов, а также блокирует серотониновые и альфа-1–адренорецепторы. Особенностью психотропного действия препарата является сбалансированность. При заторможенных депрессиях с вялостью, подавленностью, адинамией он действует активирующе, а при тревожных депрессиях – седативно. Седативное действие препарата проявляется несколько позднее тимоаналептического и стимулирующего эффектов, поэтому в начале лечения может создаться впечатление о преобладании у препарата активирующих свойств. Выраженное вегетостабилизирующее действие препарата позволяет рекомендовать его при лечении больных с атипичными соматизированными формами депрессии (Мосолов с соавт., 1990). Хороший результат достигается при лечении пиразидолом больных шизофренией с апато – абулической симптоматикой.

Отсутствие холинолитических побочных эффектов позволяет применять пиразидол у депрессивных больных с соматической патологией, в том числе при инфаркте миокарда, у физически ослабленных пациентов, стариков, детей, при глаукоме, аденоме предстательной железы и т. д.

При повышенной чувствительности может наблюдаться сухость во рту, тремор рук, тахикардия, тошнота, головокружение. Эти явления быстро проходят при снижении дозы препарата. **Дозы и применение**. Пиразидол назначается внутрь, начальная доза составляет 50–100 мг/сут., ее постепенно увеличивают по 25 мг/сут до 150–300 мг/сут. Терапевтический эффект развивается постепенно к 7–14 дню лечения. После его достижения дозу препарата постепенно снижают в течение 2–4 месяцев. Пиразидол сочетается с нейролептиками и транквилизаторами. Выпускается в таблетках по 50 мг.

Бефол (Befol) – российский препарат, обладающий антидепрессивной активностью со стимулирующим эффектом. Является обратимым ИМАО типа А с избирательным действием на дезаминирование серотонина, т. е. обладает отчетливым центральным серотонинпозитивным действием, как и СИОЗС. В отличие от пиразидола препарат не блокирует обратный захват моноаминов.

По своему психофармакологическому профилю бефол следует отнести к «малым» тимолептикам, показанным при циклотимической, соматогенной и невротической депрессиях. Препарат наиболее показан при лечении больных с анергическими, астеническими, сомато – вегетативными, ипохондрическими, климактерическими депрессиями. Препарат хорошо сочетается с другими психотропными средствами. Противопоказания и побочные действия не установлены. **Дозы и применение**. Назначается внутрь в утренние и дневные часы по 10 мг. В случае необходимости дозу увеличивают до 100–120 мг. Выпускается в таблетках по 10 мг, раствор для инъекций 0,25 %-2,0 мл.

Противопоказания и меры предосторожности при применении ИМАО в сочетании с другими препаратами

• Не сочетать с имипраминовыми препаратами, анестетиками, препаратами морфия, СИОЗС, продуктами, содержащими тирамин.

• Осложнения: выраженная артериальная гипо– или гипертензия, некроз печеночной ткани.

Совместимость с другими препаратами:

• С СИОЗС – серотониновый синдром (гипертермия, артериальная гипертензия, спутанность сознания).

• Следует проявлять осторожность при назначении симпатомиметических средств.

• О совместимости с нейролептиками, литием и карбомазепином известно немного.

1.3.4 Атипичные антидепрессанты и антидепрессанты с новыми свойствами

Велбутрин (Wellbutrinum SR) – бупропиона гидрохлорид является селективным ингибитором обратного захвата норадреналина и дофамина, практически не влияет на захват серотонина и на активность МАО. Таблетки Велбутрина SR обеспечивают замедленное высвобождение действующего вещества, что препятствует созданию пиковых концентраций препарата в плазме и в биологических средах организма. Лечение велбутрином устраняет дефицит активности в паралимбических зонах: области передней сингулярной извилины, зоне средней префронтальной коры и правого переднего островка при переходе от бодрствования к фазе быстрого сна. Препарат обладает психостимулирующим эффектом. Однако в результате многолетних наблюдений получены доказательства того, что Велбутрин имеет чрезвычайно низкую индукцию перехода депрессии в манию, что делает его антидепрессантом выбора при лечении пациентов с биполярными расстройствами. Уникальный эффект воздействия Велбутрина на катехоламиновые нейромедиаторные системы приводит к особо выраженному позитивному влиянию на ангедонию, что может быть особенно ценно при лечении пациентов с анергией, ангедонией и выраженными вегетативными колебаниями. Переносимость и побочные эффекты. Велбутрин не оказывает неблагоприятных воздействий на сердечно – сосудистую систему, не влияет на сократимость миокарда, проводящую систему сердца, ритм и имеет незначительное влияние на АД. Велбутрин – один из немногих антидепрессантов, не приводящих к повышению массы тела и значительно реже вызывает сексуальные нарушения, как у мужчин, так и у женщин. **Дозы и применение.** Начальная доза 150 мг/сут. Таблетки Велбутрина принимать целыми, не разламывать и не разжевывать.

Венлафаксин, Велаксин® (Velaxin) – является первым имеющимся в распоряжении антидепрессантом структурально нового (ИОЗС и НА) класса лекарств. Он напоминает трициклики по своей способности ингибировать пресинаптический обратный захват как серотонина, так и норадреналина, до клинически значимой степени. Тем не менее, он не оказывает существенного воздействия на другие рецепторные системы, включая холинергические, адренергические и гистаминергические, которые ответственны за большинство нежелательных побочных эффектов и токсичность, связанную с применением антидепрессантов. Он обладает необычным свойством после однократной дозы уменьшать бета – норадренергическую способность к реагированию, что приводит к предположению, что он может иметь более раннее начало терапевтического действия, чем традиционные антидепрессанты. Клинические исследования свидетельствуют о том, что венлафаксин также эффективен как и другие антидепрессанты, но может оказывать более быстрый антидепрессивный эффект при применении в высоких дозах. Противопоказания: гиперчувствительность, одновременный прием ИМАО, тяжелые нарушения функции почек или печени; возраст до 18 лет (безопасность и эффективность для этой возрастной группы не доказаны); период лактации. Безопасность применения венлафаксина при беременности не доказана, поэтому применение во время беременности возможно только в случае, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода. Особые указания. Как и при лечении другими антидепрессантами, резкое

прекращение терапии венлафаксином (особенно после высоких доз препарата) может вызвать симптомы отмены, в связи с чем рекомендуется перед отменой препарата постепенно снизить его дозу. У некоторых больных во время приема венлафаксина отмечено дозозависимое повышение артериального давления, в связи с чем рекомендуется регулярный контроль АД, особенно в период подбора или повышение дозировки. **Дозы и применение**. При легкой и умеренной депрессии: 37,5 мг 2 раза в день; через 2 недели 75 мг 2 раза в день, если необходимо. При тяжелой депрессии: 75 мг 2 раза в день; затем увеличивать суточную дозу на 75 мг каждые 3–4 дня. Максимальная доза 375 мг/сут. Форма выпуска. Таблетки 37,5 мг № 28 и 75 мг № 28.

Иксел (Milnaciprani hydrochloridi) – неселективный ингибитор обратного захвата серотонина (5НТ2) и норадреналина (НА). В отличие от ТЦА иксел не имеет сродства с холинергическими (мускариновыми), адренергическими или гистаминергическими Н1–рецепторами. Иксел хорошо абсорбируется при приеме внутрь. Биодоступность составляет 85 % и не зависит от характера и режима питания. Максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 2 ч. (Tmax) после назначения. После однократного приема 50 мг она составляет примерно 120 нг/мл. После повторных приемов равновесие достигается за 2–3 дня. Связывание с белками плазмы слабое. Метабилизм иксела ограничивается конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения составляет 8 ч. Выводится преимущественно почками с секрецией почечными канальцами неизмененного препарата. После неоднократных приемов иксел полностью выводится из организма через 2–3 дня после отмены препарата. По результатам клинических испытаний иксел (милнациппран) в капсулах по 25 и 50 мг является эффективным, хорошо переносимым антидепрессантом с невыраженным активирующим эффектом, без седативного действия. Отличительной особенностью антидепрессанта иксел является: широта действия, обусловленная преимущественным воздействием на депрессивные состояния с астеническими, адинамическими, анергическими расстройствами, независимо от диагностических критериев; быстрота наступления терапевтического действия; гармоническое воздействие на обратную динамику отдельных психопатологических расстройств; хорошая переносимость, выражающаяся в незначительном числе и малой выраженности нежелательных явлений; возможность использования препарата у больных с различными соматическими расстройствами; минимальное воздействие с лекарственными препаратами и алкоголем; предпочтительность пациентов к приему этого препарата по сравнению с другими антидепрессантами. Иксел наиболее эффективен при лечении легких и умеренно выраженных депрессивных расстройств, что позволяет рекомендовать его широкое применение в амбулаторной практике и лечении психосоматических расстройств. Депрессивные больные, пролеченные икселем, отмечают уменьшение нарушений сна. **Дозы и применение.** Капсулы по 25 и 50 мг действующего вещества. Эффективные дозы препарата колеблются в широких пределах от 50 до 150 мг/сут.

Агомелатин (Agomelatin). *Син.* Мелитор® – агонист мелатониновых МТ1– и МТ2–рецепторов и антагонист серотониновых 5–НТ2С – рецепторов – реализует совершенно новый подход к лечению депрессии. Кроме его действия как антагониста серотониновых 5–НТ2С – рецепторов, что характерно для ряда антидепрессантов, основной инновацией этого препарата являются хронобиотические эффекты за счет влияния на циркадную систему. В клинических исследованиях была показана эффективность лечения большой депрессии стандартными дозами (25 мг/сут) Мелитора (агомелатина). Результаты сравнительного исследования эффективности амбулаторного лечения больных с депрессией агомелатином (25–50 мг/сут) и венлафаксином (75–150 мг/сут) свидетельствуют о том, что уже на первой неделе лечения агломелатин, кроме сопоставимого антидепрессивного эффекта, демонстрировал существенно более выраженный и быстрый эффект наступления сна и повышал качество сна (по данным анкеты оценки сна Лидского университета). Оказалось, что агломелатонин увеличивает продолжительность медленноволнового сна и не влияет на длительность REM – сна. Он способствует облегчению засыпания и улучшению качества сна, не вызывая сонливости днем. Агоме-

латин хорошо переносится и **не имеет значительных побочных эффектов**. В частности, он не нарушает сексуальную функцию, что характерно для СИОЗС и ИОЗСН. Высокий антидепрессивный эффект препарата не зависит от его положительного влияния на сон и тревожность, поскольку эффективность была убедительно продемонстрирована. Преимущество агомелатина в виде улучшения сна без сопутствующих симптомов дневной седации положительно отличает его от ТЦА и миртазапина, для которых данные нарушения в дневное время характерны из-за их мощного гистаминергического действия. Синдром отмены, по сравнению с другими антидепрессантами, у него минимален. Агомелатин не вызывает побочных эффектов в виде сексуальных расстройств, благодаря его уникальному рецепторному профилю действия. Для амбулаторного лечения рекомендуемая доза Мелитора 25–50 мг/сут.

Адеметионин (Ademetionine). *Син.* Гептрал® – современный и безопасный препарат, применяемый в гастроэнтерологии для лечения внутрипеченочного холестаза и в психиатрии для лечения депрессивных состояний. Адеметионин играет важную роль как донор метильных групп в метаболизме живых клеток. Синтез и метаболизм биогенных аминов связан с обменом адеметионина. С одной стороны, адеметионин непосредственно вовлечен в синтез катехоламинов. С другой стороны, адеметионин может влиять на метилирование мембранных фосфолипидов, что способствует изменению вязкости мембраны и функции рецепторов. В отличие от других антидепрессантов адеметионин стимулирует образование нейротрансмиттеров. Несмотря на многие неясности в патогенезе депрессий, достоверно известно, что адеметионин проникает через гематоэнцефалический барьер, стимулирует синтез дофамина, восстанавливает изменения уровня нейротрансмиттеров и чувствительность рецепторов у больных с депрессиями, улучшает процессы метилирования в фолатном цикле.

По спектру психотропной активности гептрал эффективен при лечении непсихотических депрессий, определяемых термином «соматизированная дистимия». Улучшение в процессе терапии гептралом наступают со 2–ой недели, что проявляется редукцией соматизированных расстройств и одновременно собственно гипотимии. Субъективно действие препарата характеризуется нормализацией мышечного тонуса, повышением активности, улучшением переносимости нагрузок и способности испытывать удовольствие. При применении других антидепрессантов для лечения соматизированной дистимии, в отличие от гептрала, синергической редукции депрессивной и соматопсихической симптоматики не наступает. Поэтому гептрал является средством первого выбора в этих случаях. Он применяется также для лечения алкоголизма, особенно депрессивных состояний у больных с алкогольным абстинентным синдромом. Направленность действия анксиолитическая и антидепрессивная. При применении гептрала отсутствуют побочные эффекты и осложнения. **Дозы и применение**. Выпускается в виде таблеток в оболочке и во флаконах с лиофилизатом, содержащих 400 мг катиона адеметионина. В ампулах с растворителем находится 5 мл L – лизин – буферного раствора каустической соды. При интенсивной терапии в/м или в/в медленно вводят содержимое 1–2 флаконов в сутки в течение первых 2 или 3 нед. лечения, поддерживающая терапия – по 2–4 таблетки в сутки.

S – метилметионин (витамин U) является активированной формой метионина и основным донором метильных групп в процессе трансметилирования, с чем связан его липотропный эффект.

Препарат эффективен у 75 % больных эндогенной депрессией в рамках биполярного аффективного расстройства и существенно повышает эффективность ТЦА. Терапевтические дозы варьируют от 200 до 600 мг/сут. Курс лечения 1–2 мес. Отмена препарата постепенная во избежание рецидива депрессии.

Триптофан – аминокислота, предшественник 5–окситриптофана. Применяется в дозе 3–16 г/сут. Оказывает положительный эффект при эндогенной депрессии в 50 % случаев. При биполярном течении аффективного психоза эффективность триптофана выше. Терапевтиче-

ский эффект достигается через 1–2 нед. терапии, а затем истощается. Наиболее эффективным оказывается применение триптофана с ИМАО или солями лития. Триптофан способствует улучшению качества сна и уменьшает болевую чувствительность. Побочные явления редки.

5–окситриптофан – аминокислота, непосредственный предшественник серотонина. При эндогенных депрессиях положительный результат был достигнут почти у 2/3 больных. Лучшие результаты достигаются при сочетании 5–окситриптофана с карбидопа, ингибиторами МАО или ТЦА. Применяемые терапевтические дозы варьируют от 200 до 3000 мг/сут. Период полураспада составляет 6 часов.

L – дофа – непосредственный предшественник катехоламинов (дофамина и норадреналина). В основном L – дофа идет на синтез дофамина, а не норадреналина. Многочисленные исследователи считают, что препарат оказывает антидепрессивный эффект преимущественно у больных заторможенными формами эндогенной депрессии с биполярным течением (60 %). При назначении препарата возможен запуск феномена «быстрой цикличности» и растормаживающего эффекта. У 1/3 больных терапевтический эффект оказывается нестойким.

Дозы и применение: дозу наращивают постепенно по 0,25 г. в день, и доводят через 10–14 дней до 3–4 г/сут. Терапевтическую дозу необходимо поддерживать в течение 1–2 месяцев до полного исчезновения депрессивной симптоматики. Затем дозу постепенно снижают.

Комбинированные перпараты:

Наком (Синемет) – содержит в одной таблетке 250 мг L – дофа и 25 мг карбидопа.

Мадопар 100 мг или 200 мг L – дофа и, соответственно, 25 или 50 мг бенсеразида.

Применение комбинированных препаратов позволяет существенно сократить терапевтическую дозу леводопа и уменьшить побочные явления. Для накома она обычно составляет 4–6 таблеток в сутки, для мадопара – 125 – 4–8 капсул.

Леводопа противопоказана при выраженном атеросклерозе, гипертонической болезни, декомпенсации эндокринных, почечных, печеночных, сердечно – сосудистых, легочных заболеваний, закрытоугольной глаукоме, заболеваниях крови и повышенной чувствительности к препарату. Нельзя применять леводопа одновременно с ИМАО или их прием следует прекратить за 2 недели до назначения леводопа. Во время лечения больной не должен принимать вит. В: (пиридоксин), который блокирует действие L – дофа. Эффект препарата снижается под влиянием папаверина.

L – тирозин – аминокислота, предшественник леводопа. В дозе 100 мг/кг массы тела в сутки эффективен при заторможенных формах эндогенных депрессий – «дофаминзависимых депрессиях».

Фениланин – предшественник тирозина, обнаруживает отчетливые антидепрессивные свойства при лечении больных с униполярной эндогенной депрессией. Терапевтические дозы варьируют от 50 мг до 600 мг/сут. Положительные результаты получены при лечении синдрома гиперактивности и дефицита внимания у детей.

Выбор антидепрессанта и принципы назначения

Выбор антидепрессанта полностью зависит от факторов, обеспечивающих соблюдение режима лечения. Соблюдение режима лечения важно по следующим причинам:

• характер болезни, включающий такие симптомы, как снижение мотивации и чувство безнадежности предполагает, что пациент с депрессивным расстройством будет склонен к несоблюдению режима лечения;

• пролонгированный период между началом лечения и его ощутимыми результатами может оказаться очень травматичным для пациента;

• долгосрочная терапия, широко рекомендуемая в настоящее время для больных с риском рецидивов, повышает вероятность несоблюдения режима лечения; скорее всего боль-

ные будут пропускать прием лекарств в то время, когда они не чувствуют болезненных симптомов.

Социальная стигматизация больных психическими расстройствами во многих обществах может привести к отказу от приема лекарств.

Учитывая сравнимую эффективность имеющихся препаратов и высокую значимость соблюдения пациентом режима лечения, **факторы, определяющие выбор антидепрессанта** таковы:

• Краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты.

• Другие факторы, влияющие на обеспечение соблюдения пациентом режима лечения, такие как режим приема препарата (предпочтительно один раз в день), влияние побочных эффектов на образ жизни пациента (например, седативный эффект, специальная диета), стоимость лечения.

• Сопутствующие соматические заболевания (например, болезнь сердца, которая может повысить риск неблагоприятного действия определенных препаратов).

• Предыдущий негативный или позитивный опыт лечения пациента антидепрессантами.

• Эффективность лечения антидепрессантами ближайших родственников больного.

• Возраст пациента.

• Опыт работы врача с различными препаратами.

• Предпочтения пациента.

Существуют некоторые особые случаи, определяющие выбор антидепрессанта:

Сердечно – сосудистые заболевания

Хотя стандартные дозы ТЦА могут хорошо переноситься больными с сердечно – сосудистыми заболеваниями, эти препараты могут вызвать аритмии и ортостатическую гипотензию, особенно при применении их в высоких дозах. СИОЗС, следовательно, предпочтительнее для пациентов с тяжелыми сердечно – сосудистыми заболеваниями.

Эпилепсия.

Единственными антидепрессантами, значительно снижающими порог судорожной готовности, являются ингибиторы МАО первого поколения, возможно также, что новые антидепрессанты дают лучший эффект, чем ТЦА.

Передозировка.

Пациенты, для которых риск передозировки препарата высок, должны проходить лечение СИОЗС, поскольку у них, по сравнению с ТЦА, граница безопасной передозировки много шире.

Гериатрические пациенты

При лечении пожилых больных использовать СИОЗС в целом предпочтительнее, чем ТЦА, по следующим признакам: седация и постуральная гипотензия, вызываемая приемом ТЦА, повышает риск падений и переломов бедра у пациентов старше 65 лет на 60 % (Ray et al, 1991); задержка мочеиспускания может вызвать осложнения у пожилых больных с доброкачественной гипертрофией простаты; повышается риск спутанности сознания, нарушения памяти и нечеткость зрительного восприятия, связанные с приемом ТЦА.

Больные с коморбидным обсессивно – компульсивным расстройством

Для пациентов с сочетанием депрессивного и обсессивно – компульсивного расстройства могут быть выбраны препараты, эффективные при обоих заболеваниях: СИОЗС и кломипрамин.

Атипичные депрессии.

Для больных с симптомами атипичного депрессивного расстройства ИМАО, обратимые ИМАО (пиразидол) и атипичные антидепрессанты (гептрал, коаксил) более эффективны, чем ТЦА.

Взаимодействие препаратов

Все имеющиеся антидепрессанты потенциально способны взаимодействовать с другими лекарственными средствами. Например, ТЦА не должны использоваться вместе с антиаритмическими препаратами или ИМАО. СИОЗС потенциально опасны в сочетании с ИМАО, а применение ИМАО должно исключать прием сосудосуживающих, противоотечных средств и тираминсодержащих продуктов.

Когда антидепрессант выбран и начато лечение, пациент должен проходить контроль еженедельно. В лечении депрессий выделяют три этапа: активной терапии, продолженного лечения и поддерживающей терапии. Для профилактики депрессий, наряду с нормотимиками, рекомендуется использовать СИОЗС.

Типичные терапевтические ситуации

1. Лечение «большой депрессии»

Терапия «первой линии»

Венлафаксин 75 мг/сут. Эффективная доза 150 мг/сут. Максимальная доза 375 мг/сут.

или

Пароксетин 20 мг внутрь 1 раз в сутки. Максимальная доза 50 мг/сут.

или

Сертралин 50 мг внутрь 1 раз в сутки утром. Увеличение дозы постепенное до 200 мг/сут.

или

Флуоксетин 20 мг внутрь 1 раз в сутки.

или

Циталопрам 20 мг внутрь 1 раз в сутки утром.

Терапия «второй линии»

• ТЦА 50–75 мг внутрь на ночь, увеличивая дозу каждые 2–3 дня до 200–250 мг/сут.

или

• Миансерин 30–60 мг внутрь на ночь, затем повышая дозу к 7 дню до 60–120 мг на ночь.

или

• Селективные ИМАО. Пиразидол (Нормазидол) 50–100 мг. Оптимальная доза 150–300 мг/сут.

2. Лечение генерализованного тревожного расстройства (ГТР) при долговременной терапии

• Венлафаксин с модифицированным высвобождением 75 мг внутрь утром после еды; дозу постепенно повышают, с учетом эффективности и переносимости, до 225 мг/сут

или

• Буспирон 5 мг внутрь 3 раза в сутки, повышая затем дозу до 20 мг 3 раза в сутки. Средняя дневная эффективная доза составляет 20–25 мг.

3. Лечение панического расстройства с агорафобией и без агорафобии

Терапия «первой линии»

• Пароксетин 10 мг внутрь утром после еды, с дальнейшим увеличением дозы в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости до 40–60 мг/сут.

или

• Сертралин 25 мг внутрь утром после еды, с дальнейшим увеличением дозы в зависимости от эффекта и переносимости максимум до 200 мг/сут.

Терапия «второй линии»

• Альпразолам 0,25–6 мг/сут внутрь в 2–4 приема.
• ТЦА
• ИМАО
• Этифоксин (Стрезам®)

4. Лечение обсессивно – компульсивного расстройства

• Флуоксетин
• Пароксетин
• Сертралин
• Циталопрам
• Кломипрамин

5. Энурез

• Кломипрамин

6 Болевые синдромы

• СИОЗС
• Кломипрамин.

Глава 1.4. Нормотимические препараты

К нормотимикам относятся **соли лития, соли вальпроевой кислоты и карбамазепин**. Особого внимания для применения в общемедицинской практике заслуживает **карбамазепин,** обладающий сочетанием различных психотропных и соматотропных свойств. В частности антипароксизмальных, тимо– и вегетостабилизирующих, анальгетических. По данным Краснова (1995), применение карбамазепина *(финлепсина)* как адъювантного средства при психических и психосоматических расстройствах предупреждает дисфорические реакции, вегетативные кризовые состояния, мигренозоподобные головные боли и другие алгические сенсации, пароксизмально возникающие деперсонализационно – дереализационные феномены, нарушения схемы тела в структуре экзогенно – органических психических расстройств, а также эндогенных и психогенных заболеваний, развивающихся на органически измененной почве. Органически измененная почва обуславливает низкую толерантность к психотропным препаратам, то есть повышенную чувствительность как к собственно терапевтическому действию, так и к побочным эффектам психофармакотерапии. В этих случаях предпочтительно назначать малые дозы карбамазепина, особенно при необходимости длительного лечения. Карбамазепин (финлепсин) также используется при алкоголизме для купирования, как абстинентных расстройств, так и обострений патологического влечения к алкоголю. Особенно показано применение карбамазепина при аффективных расстройствах, выступающих под маской поведенческих нарушений – конфликтности, враждебности, недовольства. Кроме того, при применении карбамазепина быстро редуцируются такие симптомы патологического влечения к алкоголю, как алкогольные сновидения и фантазии, нарушения сна, враждебность к неалкогольным ценностям, мимические, вазомоторные и секреторные проявления.

Карбамазепин (финлепсин, тегретол) выпускается в таблетках по 200 мг. 1 таблетка ретард содержит 200 или 400 мг карбамазепина. Обладает ГАМК – эргическими свойствами и взаимодействует с центральными аденозиновыми рецепторами. В общемедицинской практике назначается по 0,2–0,4 3 раза в сутки, в таблетках ретард 1–2 раз в сутки. Больным с тяжелыми заболеваниями сердечно – сосудистой системы, печени, почек, также пожилым пациентам препарат назначается с осторожностью.

Соли лития (лития карбонат, контемнол). Показания: биполярные и депрессивные расстройства, маниакальные и гипоманиакальные состояния различного происхождения; профилактика аффективных нарушений у пациентов с хроническим алкоголизмом; сексуальные отклонения, мигрень, синдром Меньера – в случае неэффективности другой терапии. **Противопоказания:** нарушения выделительной функции почек; сердечно – сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, с нарушением проводимости; беременность; лейкозы. Относительное противопоказание – дисфункция щитовидной железы. **Меры предосторожности**: перед назначением солей лития необходимо исследовать

- функцию щитовидной железы
- содержание электролитов
- мочевины, азота и креатина в крови.

Во время лечения необходим контроль за состоянием щитовидной железы и почек: литий может вызвать почечную недостаточность, гипо– и (редко) гипертиреодизм. Пациентам, принимающим препараты лития, не рекомендуют диету с пониженным содержанием поваренной соли, так как недостаток натрия приводит к увеличению содержания лития в крови.

В начале лечения концентрацию лития в крови необходимо контролировать 1 раз в неделю, в последующем с большими перерывами (от 1 раза в 2 нед. до 1 раза в месяц). Определение концентрации лития в крови проводят через 8–12 ч после приема последней дозы (утром после вечерней дозы).

Терапевтическая концентрация лития 0,5–0,8 ммоль/л при его назначении для профилактической терапии и 0,8–1,5 ммоль/л при лечении маниакальных эпизодов.

Повышенная жажда и тремор пальцев рук – ранние признаки передозировки. В этом случае необходима отмена лития на 1–2 дня с дальнейшим возобновлением лечения меньшими дозами.

Лекарственные взаимодействия: некоторые нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, фенилбутазон) могут повышать реабсорбцию лития в проксимальных канальцах. Совместное применение лития с антибиотиками (ампициллин и тетрациклин) может привести к повышению его содержания в крови. Повышение экскреции лития возможно при назначении осмотических диуретиков (маннитол, мочевина), ацетазоламида (диакарба) и теофиллина, хотя при интоксикации литием эти препараты малоэффективны.

Дозы и применение: определяют в зависимости от содержания лития в крови или по клинической картине, поскольку терапевтический эффект прямо пропорционален его концентрации в крови. Препараты применяют внутрь или в/м. Лития карбонат. Табл. 300 мг. № 50. Контемнол. Табл. 500 мг. № 100. 1 раз в день (суточный пролонг).

Препараты лития: Camcolit 250; Camcolit 400; Carbolit; Duralith; Eskalit; Licarbium; Liskonum; Litarex; Lithicarb; Lithizine; Lithobid; Lithonate; Lithotabs; Manilith; Phasal; Priadel; Quilonorm; Quilonum.

Вальпроат натрия (Sodium valproate). Показания. Профилактика рецидивов при биполярном и рекуррентном аффективных расстройствах, циклотимии, шизоаффективном психозе, у больных алкоголизмом. Нормотимическая терапия показана, если за последние два года у пациента отмечались не менее двух отчетливых циклов заболевания (аффективный эпизод+ремиссия). Вальпроаты назначаются при неэффективности профилактической терапии солями лития, при быстроциклическом течении заболевания, когда наблюдается 4 аффективных эпизода в течение года, при смешанных аффективных состояниях. **Противопоказания.** Болезни печени в стадии обострения, наличие в семейном анамнезе случаев тяжелого нарушения функции печени, Порфирия, геморрагический диатез, гиперчувствительность, нарушение функции поджелудочной железы. **Побочные эффекты**. Дозозависимые – тремор, увеличение массы тела, выпадение волос, анорексия, диспепсия, тошнота, рвота, периферические отеки, сонливость, гипераммониемия, нарушения менструального цикла. Возможны острый панкреатит, гепатотоксичность, тромбоцитопения, энцефалопатия. **Меры предосторожности.** С осторожностью применять при нарушениях функции печени и почек, тенденции к геморрагии, перед оперативными вмешательствами, беременности, при вождении автотранспорта. При приеме вальпроатов следует контролировать картину крови. **Взаимодействие.** Вальпроаты являются ингибиторами цитохромов печени Р450; увеличивают концентрацию в плазме уровень активных метаболитов карбамазепина и ламотриджина. Не взаимодействуют с гормональными компонентами оральных контрацептивов и не снижают эффективности подобной концентрации. **Дозы и применение.** Эффективная профилактическая доза составляет 600–1800 мг/сут. Наращивание дозы производится постепенно на 1 таблетку в 2–3 дня, доза распределяется на 3–4 приема после или во время еды. Ретардированные формы препарата принимаются 1 раз в сутки. При профилактике шизоаффективного и аффективных расстройств препарат принимается постоянно в течение многих лет.

Препараты. Вальпроевая кислота (Апилепсин®, Валпарин ХР, Энкорат®, Энкорат хроно®). Вальпроат натрия (Ацедипрол®, Депакин® – табл. с кишечнорастворимой оболочкой 300 мг № 100, Депакин – хроно® – сочетание вальпроата натрия и вальпроевой кислоты. Табл. 300 мг и 500 мг Депакин энтерик®, Конвулекс®) Вальпроат кальция (Конвульсофин®). Вальпроат магния (Дипромал®).

Ламотриджин (Lamotrigine). Обладает широким спектром действия. Показан при биполярном аффективном расстройстве с преобладанием депрессивных фаз. **Противопо-**

казания. Печеночная недостаточность, гиперчувствительность, детский возраст до 2–х лет. **Побочные эффекты.** Дозозависимые – сонливость, диплопия, головная боль, атаксия, тремор, тошнота, сыпь, синдром Стивенса – Джонсона. **Меры предосторожности.** Кожная сыпь наблюдается у 5–10 % пациентов, принимающих препарат. Необходимо начинать лечение с минимальных доз и медленно их наращивать, оценивая состояние кожных покровов больного. Необходимо тщательно контролировать функции печени и состояние крови, не допуская резкой отмены препарата. Осторожность применения ламотриджина необходима при нарушениях функции печени и почек, склонности к аллергическим реакциям и беременности. У пациентов пожилого возраста – старше 65 лет необходимо начинать с минимальных доз.

Дозы и применение. Переход на профилактическую терапию ламотриджином осуществляется в течение 6 недель с постепенным наращиванием дозировок до достижения профилактической дозы. После достижения профилактической дозы ламотриджина сопутствующая терапия психофармакотерапевтическими препаратами может быть отменена. Профилактическая доза изменяется в зависимости от клинического эффекта.

Для пациентов, принимающих препараты, ингибирующие печеночные ферменты (вальпроаты), начальная доза составляет 25 мг/сут в течение последующих 4–х недель, затем, начиная с 5–й недели, доза увеличивается до 50 мг/сут однократно или в 2 приема. Средняя профилактическая доза – 100 мг/сут однократно или в 2 приема. Максимальная доза – 200 мг/сут.

Для пациентов, принимающих препараты, индуцирующие печеночные ферменты (карбамазепин), но не получающих вальпроаты, начальная доза составляет 50 мг/сут первые две недели, затем 100 мг/сут, разделенные на два приема, в течение последующих 2–х недель. На 5–й неделе доза может быть увеличена до 200 мг/сут в два приема. На 6–й неделе доза увеличивается до 300 мг/сут. Средняя доза – 400 мг/сут, разделённая в 2 приема, может быть установлена, начиная с 7–й недели терапии.

Для пациентов, принимающих препараты с неизвестным характером клинико – фармакокинетического взаимодействия с ламотриджином (препараты лития) и при монотерапии ламотриджином: начальная доза составляет 25 мг/сут – первые 2 недели, затем 50 мг/сут однократно или разделенные на два приема – последующие 2 недели. С 5–й недели – 100 мг/сут. Средняя доза – 200 мг/сут однократно или в два приема.

N. B. После отмены препаратов, ингибирующих печеночные ферменты (в т. ч. вальпроатов), достигнутая профилактическая доза ламотриджина удваивается.

N. B. После отмены препаратов, индуцирующие печеночные ферменты (в т. ч. карбамазепина), доза ламотриджина постепенно снижается в течение последующих 3 недель в режиме, зависящем от первоначально установленной дозировки.

N. B. После отмены психофармакологических или противоэпилептических препаратов, характер фармакокинетических взаимодействий которых с ламотриджином не известен (в т. ч. препаратов лития), должна быть сохранена первоначально установленная профилактическая доза ламотриджина.

Препараты. Ламиктал®. Табл. растворимые/жевательные 5, 25 и 100 мг. Табл. 25, 50 и 100 мг. Веро – ламотриджин®. Табл.25, 50 и 100 мг № 10 и 30. Ламитор®. Табл. 25, 50 и 100 мг № 50.

Малоизученными лекарственными средствами для стабилизации настроения являются блокаторы кальциевых каналов. Например, Верапамил в дозе 120–360 мг/сут оказался эффективным при биполярном расстройстве I типа у пациентов хорошо отвечающих на лечение литием. Новейшие антиконвульсанты (топирамат, гебапентин) также исследуются на предмет наличия нормативических характеристик. Некоторые исследования демонстрируют, что атипичные антипсихотические средства, особенно клозапин и оланзапин также являются нормотимиками.

Глава 1.5. Транквилизаторы (анксиолитики). Принципы лечения транквилизаторами

1.5.1 Анксиолитики

Транквилизаторы представлены в основном бензодиазепинами, обладающими хорошо выраженным снотворным, противотревожным и противосудорожным действием. В основном бензодизепины отличаются друг от друга своей мощностью и скоростью инактивирования и выделения из организма. Выделяют препараты с преимущественно гипнотическим и анксиолитическим действием (Fleming, Shapiro,1992). К гипнотикам относят следующие препараты: флуразепам, триазолам, темазепам, нитразепам, зопиклон, к анксиолитикам: альпразолам, бромазепам, диазепам, кетазалам, клоназепам, оксазепам, лоразепам, хлордиазепоксид.

Бензодиазепины в последние годы привлекают повышенное внимание как препараты, к которым формируется зависимость. Все бензодиазепины классифицированы в категории IV, куда относятся вещества, контролируемые правилами Организации по надзору за лекарствами. Однако, по мнению Каплана, Сэдока (1994) и Шейдера с соавт. (1998), опасность злоупотребления бензодиазепинами переоценивается. Истинная физическая зависимость от бензодиазепинов при употреблении их в терапевтических дозах развивается редко, особенно при длительности приема менее 3 месяцев. По мнению Шейдера с соавт. (1998), формирование зависимости при приеме терапевтических доз бензодиазепинов – это идиосинкразия. Она наблюдается чаще в тех случаях, когда сам больной злоупотреблял ранее алкоголем или транквилизаторами (снотворными) либо ими злоупотребляли его родственники.

Считается, что анксиолитический эффект бензодиазепинов обусловлен их связыванием с ГАМК – бензодиазепиновыми рецепторами мозга. ГАМК (гамма – аминомаслянная кислота) является основным ингибитором нейротрансмиттеров. Бензодиазепины и ГАМК усиливают связывание друг друга с данным рецепторным комплексом. Предполагается, что бензодиазепины не оказывают действие на этот комплекс, за исключением увеличения эффектов ГАМК на хлорные каналы. Связывание ГАМК с данным рецепторным комплексом открывает эти каналы, приводя к снижению нервной возбудимости и, таким образом, к уменьшению тревоги.

Из большой группы транквилизаторов наиболее часто в настоящее время применяются следующие препараты:

Альпразолам (Alprazolam). *Син.* ксанакс, кассадан – производное бензодиазепина, содержащее триазольное кольцо. Показаниями к применению являются тревожные состояния, смешанные тревожно – депрессивные состояния, невротические состояния, сопровождающиеся ухудшением настроения, потерей интереса к окружающему, беспокойством, нарушением сна, соматическим недомоганием; депрессии, возникшие на фоне соматического заболевания. В общемедицинской практике следует назначать минимальную дозу с постепенной отменой препарата. Выпускается в таблетках по 0,25, 0,5 или 1 мг альпразалама. № 10, 20, 50.

Гидроксизин (Hydroxyzine). Атаракс®. Небензодиазепиновый анксиолитический препарат, оказывающий седативное, миорелаксирующее, противорвотное, антигистаминное и противозудное действие. Показания. Тревожные состояния, повышенная возбудимость, раздражительность, зудящий дерматит, премедикация. Противопоказания. Гиперчувствительность, острая форма порфирии, глаукома, гиперплазия предстательной железы, беременность, грудное вскармливание. Побочные действия: слабость, сонливость, сухость во рту, тремор, головная боль, редко – спутанность сознания. Меры предосторожности. Гидроксизин может ослаблять внимание и уменьшать скорость двигательных реакций; вследствие этого он влияет на способность управлять механизмами и транспортными средствами. В период лечения

запрещается алкоголь. При заболеваниях печени и почек лекарство принимать с осторожностью и в меньших дозах. Раствор для инъекций вводят только в/м. **Дозы и применение.** Внутрь, в/м в область крупных мышц в несколько приемов в течение дня или на ночь. Доза 25–100 мг рекомендована в общей практике. Доза 100–300 мг используется в психиатрии. Внутримышечное введение показано при экстренной терапии. Детям от 13 мес. до 15 лет 1 мг/кг в сутки в несколько приемов. **Атаракс®.** Таблетки по 10 и 25 мг, № 25. Раствор для инъекций, ампулы по 2,0 мл, 50 мг/мл, № 6. **Гидроксизин®.** Драже по 10 и 25 мг, № 30.

Диазепам (Diazepam). *Син.* валиум, седуксен, реланиум, сибазон. Благодаря медленному выведению основного вещества и одного из его метаболитов, ежедневное применение ведет к аккумуляции и резидуальным эффектам. Чтобы избежать этого, диазепам можно назначать не чаще, чем один раз в 48 часов и не более чем дважды за 7 дней. Препарат обладает выраженным спазмолитическим, миорелаксирующим и противосудорожным эффектом. Отмечают гипотензивные, брадикардические и отрицательные инотропные свойства диазепама. Специфической особенностью препарата является его терапевтическое влияние на различные вегетативные симптомы. Побочные действия: слабость, вялость, дневная сонливость, головные боли, кожно – аллергические реакции, атаксия, снижение либидо, головокружение, парадоксальные реакции в виде усиления тревоги, возбуждения, нарушений сна. Противопоказанием к терапии является миастения. Диазепам выпускается в таблетках по 0,001; 0,002; 0,005 г. и в ампулах по 2,0 мл 0,5 % раствора (0,01 г) для в/м и в/в введения.

Клоназепам (Clonazepam). Оказывает выраженное анксиолитическое и противосудорожное действие. Транквилизирующее действие сопровождается седацией и миорелаксацией. Показания. Различные невротические и неврозоподобные расстройства, панические атаки, вегетативные дисфункции, эпилепсия. Побочные действия связаны с возможностью развития мышечной гипотонии, вялости, сонливости. Противопоказания. Миастения, легочно – сердечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени и почек, беременность, лактация. **Дозы и применение.** Начальная доза для взрослых 1,5 мг/сут в 3 приема с постепенным увеличением до 4–8 мг/сут. Максимальная суточная доза – 20 мг. Для детей доза составляет 0,01–0,03 мг/кг в сутки в 3 приема. Антелепсин. Табл. по 0,25 и 1,0 мг; Клоназепам. Табл. по 0,5 и 2,0 мг; Ривотрил. Растворы для инъекций, ампулы по 1 и 2 мг/мл.

Тофизопам (Tofizopam), Грандаксин® – транквилизатор, полученный в результате модификации молекулы диазепама. Вызывает высокий анксиолитический эффект, не сопровождающийся выраженным седативным, миорелаксирующим и противосудорожным действием. Является психовегетативным регулятором. Обладает умеренной стимулирующей активностью. Препарат не кумулируется в организме, а его метаболиты не обладают фармакологической активностью. Эффективен в общемедицинской практике при кардиалгиях, вегетативных расстройствах, климактерическом синдроме, алкогольной абстиненции. Относится к «дневным траквилизаторам». **Применяется в дозе** 50–300 мг/сут. Курс лечения не более двух недель с постепенной отменой препарата. Детям, пожилым больным и пациентам с почечной недостаточностью дозу препарат рекомендуется снизить в 2 раза. Выпускается в таблетках, содержащих 50 мг тофизопама, № 20.

Феназепам (Phenazepam). Препарат с выраженным анксиолитическим и седативным действием, превосходящим по эффективности другие лекарства этой группы. **Дозы и применение**. Разовая доза 0,5–1 мг; средняя суточная доза 2–3 мг. Максимальная доза 10 мг/сут. Феназепам. Таблетки по 0,5, 1 и 2,5 мг. Раствор для инъекций, ампулы по 1,0 мл, 1 мг/мл; № 10.

Хлордиазепоксид (Chlordiazepoxide). Оказывает выраженное анксиолитическое действие, повышает аппетит, обладает слабыми болеутоляющими свойствами. **Дозы и применение.** Разовая доза 5–10 мг; средняя суточная доза 30–50 мг/сут в 3–4 приема. Элениум®. Драже по 10 мг, № 25. Радепур® драже по 10 мг; № 20 и 100. Хлозепид® табл. по 5 мг; № 10, 20, 40.

Клоразепат (Clorazepate). Транксен®. Препарат из группы бензодиазепинов длительного действия с выраженным анксиолитическим эффектом. Обладает также седативным, снотворным, противосудорожным и центральным миорелаксирующим действием. Показанием к применению являются тревога, беспокойство, тики, депрессия с тревогой, предделириозное состояние у больного алкоголизмом. Однократное назначение препарата на ночь вызывает эффективный сон и уменьшает тревогу на следующий день. Побочные эффекты и противопоказания к применению общие для бензодиазепинов. Выпускается в капсулах. Одна капсула содержит 5 или 10 мг дикалия клоназепата, № 30.

Лоразепам (Lorazepam). Препарат из группы бензодиазепинов с анксиолитическим действием. Показания. Невротические и неврозоподобные расстройства. **Дозы и применение.** Начальная доза 2 мг в 2–3 приема внутрь, при необходимости дозу увеличивают до 6 мг/сут; пожилым и ослабленным больным не более 2,5 мг/сут. Длительность курса лечения не более 1 нед. Лорам®. Табл. по 1 и 2,5 мг; Мерлит®. Табл. по 1 и 2 мг.

Медазепам (Medazepam). Транквилизатор с незначительным миорелаксирующим действием. Хорошо переносится пожилыми и ослабленными больными. Благодаря незначительной миорелаксации рекомендуется как дневной транквилизатор. **Дозы и применение.** Разовая доза 10–20 мг, средняя суточная доза 20–30 мг. Пожилым пациентам с нарушением функции почек назначают по 5–10 мг 1–2 раза в день или 10 мг на ночь. Детям дозы рассчитывают, исходя из массы тела – 2 мг/кг в сутки. Медазепам. Мезапам® Рудотель® Таблетки по 10 мг, № 50.

Мексидол (Mexidol). Мягкий анксиолитик без седативного и миорелаксирующего действия. Предупреждает развитие нарушений памяти, повышает устойчивость к стрессу, оказывает выраженное антиоксидантное и антигипнотическое влияние. Показания. Тревожные расстройства умеренной и средней степени тяжести, особенно при наличии органического фона, психосоматические заболевания. Противопоказания и побочные эффекты не установлены. **Дозы и применение.** Оптимальные суточные дозы составляют 375–625 мг. Таблетки по 0, 125 г, раствор 5 %.

Оксазепам (Oxazepam). Бензодиазепиновый транквилизатор. Уступает диазепаму по силе транквилизирующего действия. Применяется в амбулаторной практике. С осторожностью назначают при гипотонии. При продолжительном лечении необходим контроль за функцией печени и состоянием крови. **Дозы и применение.** Разовая доза 5–10 мг, средняя суточная доза 20–40 мг. Пожилым и пациентам с нарушением функции печени по 10 мг 2–3 раза в день или 10–20 мг на ночь. Нозепам®. Табл. по 10 мг № 10, 20, 40, 50, 100. Тазепам® – 10 мг, № 50.

Из **транквилизаторов – гипнотиков** в общемедицинской практике может быть полезен **Триазолам (Triazolam)** Хальцион®, характеризуется быстрой абсорбцией, коротким периодом полувыведения (около 3 часов), отсутствием длительно действующих активных метаболитов и высокой скоростью элиминации. При ежедневном приеме препарата не наблюдается явлений кумуляции и последействия. Сон наступает через 15 минут после приема препарата и продолжается 7 часов. Рекомендуется больным с инсомнией, характеризующейся в основном расстройством засыпания, а также пациентам, которым необходимо сохранение быстроты психических и моторных реакций на следующий день.

Рекомендуемая доза – 0,25 мг перед сном. Для пожилых и ослабленных больных назначается 1/2 обычно рекомендуемой дозы. Одна таблетка содержит 0,25 мг триазолама.

Мидазолам (Midazolam) Дормикум® – быстро действующее и быстро выводящееся из организма снотворное вещество. Обладает также противосудорожным, анксиолитическим и миорелаксирующим действием. Аккумуляции не отмечается. При правильном назначении не вызывает привыкания. Мидазолам укорачивает фазу засыпания и увеличивает время сна без нарушения фазы «быстрых движений глазных яблок». Фаза пробуждения укорачивается, качество сна улучшается. Препарат показан при лечении нарушений сна и любых форм бес-

сонницы, особенно в случаях расстройства засыпания и раннего пробуждения. Противопоказания относительные, как и к другим гипнотикам. **Дозы и применение.** Для взрослых обычная доза 7,5–15 мг, принимаемая непосредственно в условиях, обеспечивающих спокойный сон. С осторожностью назначают пожилым пациентам. Выпускается в таблетках, содержащих мидазолам в дозе 7,5 или 15 мг.

Нитразепам (Nitrazepam). Оказывает выраженное снотворное действие, влияя в основном на глубину и длительность сна; повышает восприимчивость к гипнозу. Характерен длительный период полувыведения. Снотворное действие наступает через 30–60 мин после приема препарата и продолжается в среднем 8 часов. Следует делать большой перерыв между приемом пищи и лекарства. Рекомендуется больным с ночными, ранними пробуждениями и утренней тревогой. **Дозы и применение.** Назначают по 5–10 мг на ночь за 30–40 мин до сна; пожилым и ослабленным больным – 2,5–5 мг. Радедорм® 5. Табл. по 5 мг, № 20; Берлидорм® 10. Табл. по 10 мг; № 20. Нитразепам 5 мг, № 20.

Темазепам (Temazepam). Рекомендуется при нарушениях засыпания, а также при необходимости сохранения быстроты психических моторных реакций на следующий день. Побочные действия слабо выражены. Пациентам до 14 лет противопоказан. **Дозы и применение.** 10–20 мг на ночь. После применения препарата в дозе 20 мг на ночь эффект последействия не наблюдается. Сигнопам® 10 мг, № 20.

Флунитразепам (Flunitrazepam). Рекомендуется больным с преобладанием расстройств засыпания и при необходимости сохранения быстроты психических и моторных реакций на следующий день. Препарат назначается непосредственно перед сном. Снотворный эффект продолжается 6–8 часов, эффект последействия минимален. **Дозы и применение**. Средняя доза 1–2 мг на ночь. Пожилым и ослабленным больным 0,5–1,5 мг. Рогипнол® Табл. по 1 мг. № 30. Растворы для инъекций, ампулы по 1,0, 2 мг/мл; № 5. Сомнубене®. Табл. по 2 мг.

Флуразепам (Flurazepam). Характеризуется длительным периодом полувыведения (24–48 час). Препарат рекомендован больным с расстройствами сна в виде ночных и ранних утренних пробуждений, при утренней и дневной тревоге. Дозы и применение. 15–30 мг перед сном. Длительность лечения 7–10 дней. Апо – Флуразепам®. Капсулы по 15 или 30 мг; № 100.

Этифоксин (Etifoxine hydrochloride) Противотревожный препарат по эффективности не уступающий Лоразепаму, но имеющий лучший профиль переносимости. В целом, Стрезам® более эффективен, чем бензодиазепины или не – бензодиазепиновые анксиолитические субстанции. **Дозы и применение.** Стрезам® Капсулы 50 мг № 60.

1.5.2 Небензодиазепиновые гипнотики

И бензодиазепиновые, и новейшие небензодиазепиновые гипнотики оказывают ингибирующий эффект на ЦНС. Этот эффект опосредуется через стимуляцию бензодиазепиновых рецепторов, при этом оказывается агонистический эффект на нейротрансмиттер гамма – аминомаслянную кислоту (ГАМК). ГАМК – рецепторный комплекс мозга включает два подтипа бензодиазепиновых рецепторов: омега-1 и омега-2. Стимуляция данных рецепторов агонистами вызывает гиперполяризацию соответствующих нейрональных мембран, которые снижают клеточную возбудимость или ответ на импульс. Считается, что омега-1–рецепторы ответственны за седативный эффект, в то время как омега-2–рецепторы опосредуют снижение тревоги, антиконвульсивное действие и, к сожалению, потерю памяти и нарушение координации движений. Большинство бензодиазепинов стимулируют как омега-1, так и омега-2–рецепторы; следовательно их седативный эффект коррелирует с побочным воздействием на координацию и память. Бензодиазепины обычно стимулируют и третий тип рецепторов, омега-3, но эти рецепторы расположены, главным образом в спинном мозге и не связаны со сном, памятью или координацией.

Зопиклон (Zopiclone) Имован®, Сомнол®, Соннат – КМП® – представитель нового класса химических соединений – циклопирролонов. В отличие от бензодиазепинов зопиклон связывается только центральными рецепторами (ω1) и не обладает сродством к периферическим бензодиазепиновым рецепторам. Он хорошо всасывается после приема и быстро вызывает сон, длящийся 6–8 часов, при этом сохраняется его нормальный фазовый состав и не уменьшается доля «быстрого сна» в его структуре. Препарат характеризуется коротким временем полувыведения из организма (3,5–6 часов), а его метаболиты не кумулируются. Зопиклон обеспечивает высокое качество сна в пожилом возрасте, к нему не развивается толерантность, прекращение приема препарата не вызывает синдрома отмены. Рекомендуемая доза имована – 1 таблетка (7,5 мг зопиклона) внутрь незадолго до сна. Для пожилых больных 1/2 таблетки.

Золпидема тартрат (Zolpidem Tartrate). Ивадал®. Золпидем относится к группе небензодиазепиновых средств; отличается избирательностью гипнотического эффекта с отсутствием нежелательных миорелаксирующих и седативных свойств. Период полувыведения наиболее короткий по сравнению с таковым у других снотворных препаратов (2,5 часа), что объясняет отсутствие сонливости и снижения работоспособности на следующий день после приема. Показания. Расстройства сна, особенно связанные с эмоциональным стрессом, соматическими заболеваниями и хронической болью. Противопоказания. Повышенная чувствительность к лекарству; возраст до 15 лет; беременность и грудное вскармливание. Побочные действия. Спутанность сознания, тахикардия, нарушение координации движений, кожная сыпь, отечность лица, нарушения сна, сонливость в течение дня, головная боль, нарушения памяти, кошмарные или необычные сновидения. **Дозы и применение.** 5–10 мг однократно внутрь за 20–30 мин. до сна; пациентам старше 65 лет по 5 мг, при необходимости – не более 10 мг. Ивадал. Таблетки по 10 мг, № 7 и 10. Санвал®. Таблетки по 5 и 10 мг.

Новым препаратом является **Залеплон (Sonata®) —** 10 мг. Обладает быстрым началом действия и быстрым выведением. Его короткая продолжительность действия может приводить к меньшему риску развития нарушений координации или когнитивных функций.

Правила назначения бензодиазепинов

Если при употреблении бензодиазепинами развивается зависимость, то это указывает на неправильное применение препаратов. Физическая зависимость и абстинентный синдром свидетельствуют о том, что больной в течение 1 месяца и более принимал бензодиазепин в дозе, по крайней мере, в 2–3 раза выше терапевтической. Начало абстиненции отмечается на 2–3 день после прекращения употребления. Симптомами ее являются тревожность, онемение конечностей, дисфория, непереносимость яркого света и громких звуков, тошнота, потливость, мышечные или судороги.

Из-за высокого риска развития зависимости при назначении бензодиазепинов следует придерживаться следующих, предложенных Baumann & Calanca и несколько дополненных, **золотых правил**:

1. Осуществить тщательный отбор тех пациентов, которым будет предложено лечение анксиолитиками, исключив другую патологию.
2. Убедиться, что другие меры не достаточны для лечения пациента.
3. Не прописывать бензодиазепины молодым пациентам.
4. Начинать с максимально малой дозы бензодиазепина.
5. Если не наблюдается улучшения состояния в течение 6 недель лечения, необходимо его прекратить, в противном случае появляется риск привыкания без достижения терапевтического эффекта.
6. При панических атаках, агорафобии желательно использовать антидепрессанты. При появлении вегетативных расстройств лучше применять бета – блокаторы.

7. При первом выписывании рецепта: выписывать препарат на ограниченный период времени. Одновременно устанавливать «терапевтические окна» на несколько дней при использовании бензодиазепинов с длительным периодом полувыведения.

8. Долговременное лечение должно быть назначено только пациентам, страдающим тяжелыми хроническими формами тревоги, которым не помогли нефармакологические терапевтические меры.

9. Необходимо помнить основной принцип: бензодиазепины являются лишь одним аспектом лечения тревожных состояний. Важно, чтобы лечение дополнялось социальными и психотерапевтическими мерами.

10. Предпочтение при лечении тревоги отдается бензодиазепинам с длительным периодом полувыведения, так как они значительно уменьшают риск возникновения синдрома отмены.

11. Пожилым или соматически отягощенным больным предпочтительно назначать препараты без активных метаболитов.

12. Соблюдайте осторожность с пациентами, склонными к зависимости.

13. Постоянно наблюдайте больных, получающих бензодиазепины.

Отмена бензодиазепинов

Быстрота отмены бензодиазепинов зависит от препарата и длительности приема. В тех случаях, когда пациент принимал бензодиазепин в течение 2–х недель или меньше, можно без риска просто отменить препарат. Если лечение продолжалось 2–4 недели, можно применить режим быстрой отмены, снижая дозировку на 50 % каждые 3–4 дня. При отмене бензодиазепина, принимаемого более 12 недель, снижение дозировки не должно превышать 25 % от общей суточной дозы. В случае, если пациент принимал бензодиазепин свыше 6 месяцев, доза снижается 1 раз в 2–3 недели.

Синдром отмены: ажитация, бессонница, капризность, раздражительность, головные боли, анорексия, потливость, дрожь, тошнота, нарушение восприятия. Тяжелые симптомы наблюдаются при резкой отмене бензодиазепинов и сопровождаются судорожными припадками, нарушением памяти и депрессией. Симптомы отмены препаратов короткого действия могут появляться в течение 24 часов. При приеме препаратов средней продолжительности действия, развитие симптомов может занять 1–2 дня. При приеме препаратов длительного действия, симптомы могут появляться лишь спустя 3–7 дней после отмены бензодиазепинов. отмечается также при отмене препарата.

Ребаунд – эффект отмечается также при отмене препарата. При этом пациент испытывает более выраженные тревожные симптомы, чем те, что отмечались до начала лечения.

Глава 1.6. Ноотропные препараты и стимуляторы. Принципы лечения ноотропными препаратами. Правила назначения стимуляторов

1.6.1 Ноотропные препараты

Ноотропные препараты (от греч. "noos" – мышление, разум; "tropos" – направление) известны с 1963 г., когда в Бельгии был синтезирован пирацетам в качестве антикинетического средства. Последующие исследования показали, что этот препарат облегчает процессы обучения, улучшает память, не обладая побочными действиями психостимуляторов.

Ноотропные вещества (Giurgea, 1972) – это психоаналептики, стимулирующие умственную и интеллектуальную деятельность, повышающие интегративные функции мозга, улучшающие память и обучение, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам. В более широком плане ноотропы рассматриваются как вещества, повышающие устойчивость ЦНС к действию экстремальных факторов. Ноотропные препараты способны вызывать значительную активизацию метаболических процессов головного мозга.

Механизмы действия ноотропов

• *Нейрометаболическое действие*: препараты усиливают метаболические эффекты ГАМК. Оптимизация биоэнергетических процессов в головном мозге – облегчение синтеза АТФ, АДФ и их обмена. Активация аденилатциклазы в мозге, увеличение активности ферментов дыхательной цепи (пирацетам). Угнетение фосфодиестеразы, за счет чего тормозится распад цАМФ (кавинтон). Повышение синтеза катехоламинов в головном мозге, за счет чего повышается уровень эндогенного цАМФ (кавинтон). Это приводит к активизации обмена АТФ и увеличению поглощения кислорода мозговой тканью, активизации местного кровотока. Ускорение проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер и повышение ее утилизации клетками различных отделов мозга, особенно коры, полосатого тела, гипоталамуса и мозжечка (энцефабол). Нормализация метаболизма глюкозы в условиях сниженного потребления кислорода мозгом – гипоксия, стресс.

• Улучшение обмена нуклеиновых кислот в нервных клетках, активизации синтеза РНК и белка (активизация пластических процессов) (пирацетам, пиридитол). Предотвращение снижения активности полирибосом при старении.

• Увеличение синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках и эритроцитах (стабилизация клеточных мембран), нормализация жидкостных свойств мембран (этот эффект значительно более выражен у пожилых пациентов). Увеличение проницаемости ГЭБ для питательных веществ, нормализация ионной проницаемости – особенно калиевой (процессы памяти).

• Ингибирование лизосомальных ферментов и удаление свободных радикалов (защита клеточных мембран).

• Улучшение интегративной деятельности мозга.

• Способность улучшать работу нейронов в условиях гипоксии (не все ноотропы).

• Влияние на медиаторные процессы в нервной ткани. В старости происходит снижение активности ферментов синтеза медиаторов, нарушаются звенья регуляции, больше всего холинергической. Увеличивается количество бензодиазепиновых рецепторов – превалирование тормозных процессов. Под действием ноотропов происходит усиление церебральной холи-

нергической проводимости (применение при сенильной деменции, болезни Альцгеймера). Ноотропы активируют дофаминергическую и α—адренергическую системы мозга – стимулирующий компонент.

• Повышение работоспособности и антистрессовое действие. Вопрос находится в стадии изучения по отношению к «чистым» ноотропам, сведения единичны. Стресс – протективная активность пирацетама связана, по – видимому, с активизацией бензодиазепиновых рецепторов (бензодиазепиновый лиганд, не связанный с ГАМК). Транквилизирующее действие может быть обусловлено повышением метаболизма корковых структур (усиление коркового контроля). Повышение синтеза нуклеиновых кислот ведет к активизации общего адаптивного процесса. Оптимальное функционирование эндогенной адаптивной системы.

• Влияние на иммунитет. Некоторые патологии связаны с повышением уровня антимозговых антител (болезнь Альцгеймера). Ноотропы ингибируют синтез противомозговых антител.

• Влияние на кровообращение мозга. Исследования мозгового кровообращения с помощью радионуклидных препаратов показывают улучшение регионального кровотока у пожилых пациентов (в частности, в мозжечке) после приема пирацетама в дозе 2,4 г/сут в течение 2 мес. Это связано с повышением утилизации глюкозы, активизацией метаболических процессов, улучшением микроциркуляции в ишемизированных зонах. Пирацетам восстанавливает гибкость мембраны эритроцитов, нормализует агрегацию тромбоцитов. Препарат оказывает защитное действие при повреждениях головного мозга, вызываемых гипоксией, интоксикациях, электрошоке.

Клинические эффекты ноотропов

• Психостимулирующее действие – влияние на адаптацию, аспонтанность, бедность побуждений, психическую инертность, моторно – мимическую и интеллектуальную заторможенность.

• Антиастеническое действие – влияние на слабость, вялость, истощаемость, явления психической и физической астении.

• Седативное и транквилизирующее действие – влияние на раздражительность, эмоциональную возбудимость.

• Антидепрессивное действие – влияние на сниженное настроение;

• Повышение уровня бодрствования сознания – влияние на состояния угнетенного (оглушенность, сопор, кома) и помраченного (делирий, спутанность) сознания.

• Антиэпилептическое действие – влияние на эпилептическую пароксизмальную активность.

• Ноотропное действие – влияние на задержку развития и нарушение корковых функций, уровень суждений и критических возможностей, укрепление кортикального контроля и субкортикальных уровней активности;

• Мнемотропное действие – влияние на память, обучаемость;

• Адаптогенное действие – влияние на толерантность к экстремальным факторам, в том числе медикаментам;

• Вазовегетативное действие – влияние на головные боли, головокружение, вегетативную неустойчивость в рамках цереброастенических синдромов;

• Антипаркинсоническое действие – влияние на паркинсонические экстрапирамидные расстройства;

• Антидискинетическое действие – влияние на дискинетические экстрапирамидные расстройства.

Классификация ноотропов по преимущественному действию:

• Ноотропы и ноотропоподобные вещества (лецитин, холин, клерегил, анирацетам), улучшающие функционирование холинэргической системы мозга – лечение дегенеративных заболеваний ЦНС.

• Пирацетам, пиридитол – психоэнергезаторы. Стимуляция церебрального метаболизма и, прежде всего, энергетического обмена. Задержка умственного развития в детском возрасте, травмы, ишемия мозга,

• Кавинтон и другие вазоактивные вещества. Нарушения мозгового кровообращения.

• Ноотропоподобные вещества (оротовая кислота, никотиновая кислота и т. д.), участвующие только в некоторых видах метаболизма. Сами включаются в метаболизм клетки. Используются как вспомогательная терапия.

Эффект ряда ноотропных средств опосредуется через нейромедиаторные системы головного мозга, среди которых наибольшее значение имеют:

1. моноаминергическая (пирацетам вызывает увеличение содержания в мозге дофамина и норадреналина, некоторые другие ноотропы – серотонина);

2. холинергическая (пирацетам и меклофеноксат увеличивают содержание ацетилхолина в синаптических окончаниях и плотность холинергических рецепторов, холина альфосцерат, производные пиридоксина и пирролидина улучшают церебральную холинергическую проводимость);

3. глутаматергическая (мемантин и глицин воздействуют через N – метил – D-аспартат (NMDA) подтип рецепторов).

Ноотропы оказывают также иные воздействия, в том числе:

• мембраностабилизирующее (регуляция синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках, стабилизация и нормализация структуры клеточных мембран),

• антиоксидантное (ингибирование образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран),

• антигипоксическое (снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии),

• нейропротективное (повышение устойчивости нервных клеток к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза).

Классификация ноотропов (нейрометаболических стимуляторов):

1. Производные пирролидина (рацетамы): пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам и др.

2. Производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина): деанола ацеглумат, меклофеноксат.

3. Производные пиридоксина: пиритинол, Биотредин.

4. Производные и аналоги ГАМК: гамма – аминомасляная кислота (Аминалон), никотиноил – ГАМК (Пикамилон), гамма – амино – бета – фенилмасляной кислоты гидрохлорид (Фенибут), гопантеновая кислота, пантогам, кальция гамма – гидроксибутират (Нейробутал).

5. Цереброваскулярные средства: Гинкго Билоба.

6. Нейропептиды и их аналоги: Семакс.

7. Аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: глицин, Биотредин.

8. Производные 2–меркантобензимидазола: этилтиобензимидазола гидробромид (Бемитил).

9. Витаминоподобные средства: идебенон.

10. Полипептиды и органические композиты: Кортексин, Церебролизин, Церебрамин.

11. Вещества других фармакологических групп с компонентом ноотропного действия:

• корректоры нарушений мозгового кровообращения: ницерголин, винпоцетин, ксантинола никотинат, винкамин, нафтидрофурил, циннаризин;

• общетонизирующие средства и адаптогены: ацетиламиноянтарная кислота, Женьшеня экстракт, мелатонин, лецитин.

• психостимуляторы: сальбутиамин;

• антигипоксанты и антиоксиданты: оксиметилэтилпиридина сукцинат (Мексидол).

Показания к назначению ноотропов

Основным показанием к назначению нейрометаболических стимуляторов является резидуальная церебральноорганическая недостаточность. Ноотропы применяются при различных заболеваниях, но именно при органическом поражении головного мозга они действуют патогенетически.

Препараты **применяются** при следующих первичных и вторичных органических заболеваниях головного мозга:

• расстройства функций головного мозга у пожилых лиц вследствие дегенеративных или сосудистых нарушений;

• цереброваскулярные заболевания / последствия инсульта;

• посттравматические острые и хронические поражения функций головного мозга;

• нарушения функций головного мозга при алкоголизме;

• расстройства функций головного мозга у детей с минимальной мозговой дисфункцией; профилактика церебральных нарушений у новорожденных из групп повышенного риска;

• нарушения памяти, головокружение, снижение концентрации внимания, эмоциональная лабильность;

• болезнь Альцгеймера в пожилом возрасте;

• коматозные состояния сосудистого, травматического или токсического генеза.

• Ноотропные препараты используются для лечения абстиненции и психоорганического синдрома при хроническом алкоголизме; нарушениях обучаемости у детей, не связанных с неадекватным обучением или особенностями семейной обстановки (в составе комбинированной терапии).

Пирацетам (Piracetami) Син.: пирацетам, ноотропил, пирабене, пирамем, луцетам, мемотропил, ноотобрил, нооцетам, стамин, церебрил. Активирует ассоциативные процессы головного мозга, улучшает память, настроение и ментальность у здоровых и больных людей. Повышает интегративную деятельность мозга и интеллектуальную активность, стимулирует процессы обучения, восстанавливает и стабилизирует нарушенные функции мозга. Нормализует соотношение АТФ и АДФ (активирует аденилатциклазу и ингибирует нуклеотидфосфатазу), увеличивает активность фосфолипазы А, стимулирует пластические и биоэнергетические процессы в нервной ткани, ускоряет межнейронные контакты и обмен нейромедиаторов. Повышает устойчивость мозговой ткани к гипоксии и токсическим воздействиям, усиливает синтез ядерной РНК в головном мозге. Улучшает микроциркуляцию (без расширения сосудов), блокирует агрегацию тромбоцитов, оптимизирует конформационные свойства эритроцитарной мембраны и способность эритроцитов к прохождению через микрососуды. У пациентов с деменцией вследствие повторных нарушений мозгового кровообращения улучшает местный захват кислорода и глюкозы тканями мозга, а у больных с функциональными расстройствами ЦНС повышает уровень бодрствования. В связи с антигипоксическим действием эффективен в комплексной терапии инфаркта миокарда. Снижает выраженность вестибулярного нистагма.

Показания: Психоорганические расстройства сосудистого, травматического и токсического генеза (коматозные состояния, острая фаза травматических поражений мозга и др.), психоорганические синдромы с преобладанием астении, снижения внимания и мыслитель-

ных способностей (церебральный атеросклероз, интоксикации, алкоголизм и др.), алкогольная абстиненция и купирование алкогольного делирия, острое отравление морфином и барбитуратами, психозы и астенодепрессивные состояния (комплексная терапия), вялоапатические дефектные состояния при шизофрении, депрессивные состояния резистентные к антидепрессантам; в геронтологии: нарушение памяти, головокружение, изменение черт личности, болезнь Альцгеймера, атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия, постинсультные умственные и физические дефекты; в педиатрии – профилактика и лечение асфиксии новорожденных, родовая травма и ее последствия, период реконвалесценции после менингита, энцефалита, черепно – мозговой травмы, задержка психического развития, затруднение обучения, расстройства памяти и интеллектуальная недостаточность; коррекция побочных явлений и осложнений терапии психотропными средствами (астении, адинамии, нейролептических кризов с гиперкинезами), кортикальная миоклония, серповидно – клеточная анемия (комплексная терапия), вирусные нейроинфекции (для уменьшения явлений гипоксии и ишемии мозга).

Противопоказания: Гиперчувствительность, в т. ч. к производным пирролидона; геморрагический инсульт, выраженные нарушения функции почек (Cl креатинина менее 20 мл/мин), беременность, кормление грудью, грудной возраст до 1 года.

Побочные эффекты: Головокружение, тремор, нервозность, возбуждение, в т. ч. сексуальное (в единичных случаях), раздражительность, беспокойство, нарушение сна, слабость, сонливость, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, учащение приступов коронарной недостаточности. Взаимодействия: В пожилом и старческом возрасте усиливает действие антиангинальных препаратов, снижает потребность в нитроглицерине. Повышает эффективность антидепрессантов.

Предосторожности: Осторожность необходима при назначении пациентам с нарушением гемостаза, во время больших хирургических операций или пациентам с симптомами тяжелого кровотечения. При лечении больных кортикальной миоклонией следует избегать резкого прекращения лечения (риск возобновления приступов). Следует иметь в виду, что развитие побочных явлений наиболее характерно для пациентов с психическими расстройствами, обострение коронарной недостаточности чаще возникает у пожилых больных; в этих случаях необходимо снизить дозу или прекратить терапию. При возникновении нарушений сна рекомендуется отменить вечерний прием, увеличив дневной. С осторожностью применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

Дозы и применение. Применяется внутрь, в/в, в/м. При лечении тяжелых состояний рекомендуется вводить струйно или путем инфузии. Разовая доза 400–1200 мг, средняя суточная 2400 3200 в 3–4 приема. При алкоголизме до 12 г/сут. Детям 30–50 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Выпускается в виде капсул 0,4; таблеток 0,2; раствора для инъекций 20 %; гранулы для детей.

Аминалон (Aminaloni) Син**.:** аминалон, гаммалон, ганеврин, гамма – аминомасляная кислота. Восстанавливает процессы метаболизма в головном мозге, увеличивает толерантность к гипоксии, способствует утилизации глюкозы мозгом и удалению из него токсических продуктов обмена. Ускоряет кровоток. Повышает продуктивность мышления, улучшает память, оказывает умеренное психостимулирующее действие, благоприятно влияет на восстановление движений и речи после нарушения мозгового кровообращения. Обладает противосудорожной, гипотензивной активностью, снижает исходно повышенное АД и выраженность обусловленных гипертонией симптомов (головокружение, бессонница), незначительно урежает ЧСС. У больных с сахарным диабетом препарат снижает уровень гликемии, у здоровых (при нормальном содержании сахара в крови) вызывает обратный эффект (за счет гликогенолиза).

Показания: См. пирацетам, а также нарушения сна при при гипертонической болезни, дисциркуляторная и алкогольная энцефалопатии, алкогольная полиневропатия, детский церебральный паралич, последствия черепно – мозговой травмы и родовой травмы у детей, отставание умственного развития у детей.

Противопоказания: Гиперчувствительность.

Побочные эффекты: Тошнота, рвота, бессонница, лабильность АД, диспепсия, повышение температуры тела, ощущение жара. Взаимодействия: Усиливает действие бензодиазепинов, многих снотворных и противосудорожных средств. В первые дни лечения возможны колебания АД.

Дозы и применение: Употребляется внутрь, до еды. Средняя суточная доза 3–4 г в 2–3 приема до еды. Детям в соответствии с возрастом от 1 до 3 г/сут. Выпускается в виде таблеток по 0,25.

Фенибут (Phenibut) син**.:** Ноофен. Обладает элементами ноотропной и транквилизирующей активности. Уменьшает напряженность, тревогу, улучшает сон.

Показания: Астенический синдром, тревожно – невротические состояния (беспокойство, тревога, страх), нарушения сна, перед хирургическими вмешательствами (в качестве успокаивающего средства), болезнь Меньера, головокружения (при дисфункции вестибулярного аппарата), профилактика укачивания, заикание и тики у детей. Купирование алкогольного абстинентного синдрома (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания: гиперчувствительность, печеночная недостаточность.

Побочные эффекты: сонливость при первых приемах, аллергические реакции; при передозировке – выраженная сонливость.

Взаимодействия: усиливает эффект противопаркинсонических средств, нейролептиков, снотворных, наркозных препаратов и наркотических анальгетиков. Предосторожности: с осторожностью назначают пациентам, работа которых требует повышенного внимания (шоферы, хирурги). Особые указания: при развитии выраженных явлений укачивания (рвота, головокружение, и др.) препарат малоэффективен.

Дозы и применение: внутрь, после еды. Среднесуточная доза 500–1000 мг. Курс лечения 4–6 нед. Выпускается в таблетках по 0,25.

Пантогам (Pantoham). *Син.:* Гопантеновая кислота. Содержит в структуре ГАМК и непосредственно взаимодействует с $ГАМК_{Б\ -\ р}$ецепторно – канальным комплексом. Стимулирует анаболические процессы в нейронах, увеличивает утилизацию глюкозы и кислорода мозгом. Оказывает нейрометаболическое, нейропротекторное и нейротрофическое действие, повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ. Нормализует функционирование нейронов и восстанавливает утраченные функции. Умеренное седативное действие сочетается с мягким стимулирующим эффектом. Оказывает противосудорожное действие, уменьшает моторную возбудимость. Активирует умственную и физическую работоспособность. Способствует нормализации ГАМК – ергической нейротрансмиссии при хронической алкогольной интоксикации и последующей отмене этанола. Проявляет анальгетическое действие. Препарат способен ингибировать реакции ацетилирования новокаина и сульфаниламидов (тормозит инактивацию и пролонгирует действие). Угнетает повышенный пузырный рефлекс и тонус детрузора. Малотоксичен, не оказывает тератогенного и эмбриотоксического действия.

Показания: Нарушения высших церебральных функций различного генеза у детей и взрослых (лечение и профилактика). Взрослым: в комплексной терапии цереброваскулярной недостаточности, сенильной деменции (начальная форма), резидуально – органического поражения мозга, церебральной органической недостаточности при шизофрении, экстрапирамидных гиперкинезов в структуре наследственного заболевания ЦНС (миоклонус – эпилепсия, хорея Гентингтона, гепатоцеребральная дистрофия, паркинсонизм), хронического экстрапира-

мидного нейролептического синдрома (гиперкинетического и акинетического – с корригирующей и профилактической целью), последствий нейроинфекции и черепно – мозговой травмы; вертебральных поражений нервной системы, проявляющихся болевым синдромом (шейный остеохондроз, синдром позвоночной артерии и др.), невралгии тройничного нерва (в сочетании с новокаином и финлепсином), эпилепсии, сопровождающейся замедлением психических процессов (совместно с противосудорожными средствами); психоэмоциональная перегрузка, снижение умственной и физической работоспособности, для повышения концентрации внимания и запоминания. Детям: перинатальная энцефалопатия, умственная отсталость, задержка психического, речевого и моторного развития, детский церебральный паралич, заикание (клоническая форма), эпилепсия (особенно полиморфные приступы и малые припадки) и эпилептиформные синдромы (в комбинации с противосудорожными средствами). Взрослым и детям старше 2 лет: расстройства мочеиспускания различной этиологии (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, энурез).

Противопоказания: гиперчувствительность, острые тяжелые заболевания почек, беременность (I триместр).

Побочные эффекты: аллергические реакции (ринит, конъюнктивит, кожные высыпания).

Взаимодействия: эффект усиливают глицин и ксидифон. Пролонгирует действие барбитуратов, потенцирует эффекты противосудорожных средств, ноотропов, местных анестетиков (новокаина). Предотвращает побочные эффекты фенобарбитала, финлепсина, нейролептиков. Предосторожности: В случае возникновения аллергических реакций уменьшают дозу или отменяют препарат.

Дозы и применение: внутрь, через 15–30 мин после еды, в утренние и дневные часы. Разовая доза – 0,25–0,5 г, средняя суточная доза – 1,5–3 г. Выпускается в таблетках 0,25 и 0,5 № 50.

Пикамилон(Nicotinoyl-gamma-aminobutyric acid) *Син.***:**пикамилон. Сочетает свойства ГАМК (тормозной медиатор ЦНС) и никотиновой кислоты. Стимулирует метаболизм в нервной ткани (в т. ч. в головном мозге), проявляет антигипоксическую активность, усиливает энергетические процессы в мозге, улучшает мышление, внимание, память, речь, способность к обучению, повышает устойчивость ЦНС к воздействию неблагоприятных факторов, восстанавливает умственную и физическую работоспособность при переутомлении. Увеличивает объемную и линейную скорость мозгового кровотока, уменьшает сопротивление мозговых сосудов, улучшает микроциркуляцию, ингибирует агрегацию тромбоцитов.

Показания: Нарушение мозгового кровообращения (острые ишемические, подострые и восстановительные периоды ишемического инсульта, хроническая недостаточность мозгового кровообращения), вегетососудистая дистония, астения, депрессия, сенильный психоз, алкоголизм (период абстиненции), острая интоксикация алкоголем, мигрень, черепно – мозговые травмы, нейроинфекция, первичная открытоугольная глаукома (для стабилизации зрительной функции).

Противопоказания: гиперчувствительность, заболевание почек.

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, головокружение, раздражительность, возбуждение, тревога, аллергические реакции (сыпь, зуд). Взаимодействия: Уменьшает угнетающее влияние на ЦНС препаратов, содержащих этанол.

Дозы и применение: внутрь, парентерально. Разовая доза – 20–50 мг, средняя суточная – 40–300 мг, независимо от приема пищи. Выпускается в таблетках по 0,01, 0.02 и 0,05 и в виде раствора для инъекций в ампулах по 2.0 мл. 5.0 мл 10 % № 10.

Пиридитол (Пиритинол/Pyritinol) Син**.:** энцефабол, пиридитол, церебол, энербол.

Улучшает обменные процессы в мозговой ткани, повышает устойчивость ткани мозга к гипоксии, усвоение и метаболизм глюкозы, обмен нуклеиновых кислот, активирует холинерги-

ческие процессы. Стабилизирует клеточные мембраны, тормозит активность лизосомальных ферментов и появление свободных радикалов. Усиливает кровоток и повышает доставку и утилизацию кислорода в ишемизированных зонах мозга, интенсифицирует обмен глюкозы в участках мозга, где ранее имели место ишемические повреждения. На ЭЭГ усиливается альфа – ритм при одновременном снижении тета– и дельта – ритмов. При систематическом применении способствует повышению умственной работоспособности, улучшению памяти, обучаемости. Улучшает реологические свойства крови, повышая эластичность эритроцитов, увеличивая содержание АТФ в мембране эритроцитов и повышая текучесть крови.

Показания: заторможенность и неглубокие депрессивные состояния (пресенильный, сенильный, маниакально – депрессивный психоз, тревожно – депрессивный синдром, стертые полиморфные субдепрессивные состояния, психоастеноподобные и ипохондрические расстройства), психоорганический синдром, астенические состояния, адинамия, неврозоподобные расстройства органического генеза, вегетососудистая дистония, мигрень, травматическая и сосудистая энцефалопатия, цереброваскулярная болезнь, остаточные явления нарушений мозгового кровообращения, перенесенного энцефалита, нейроинфекций, интоксикаций, нейролептическая терапия, синдром деменции, обусловленный органическими причинами (первичная дегенеративная деменция, деменция сосудистого генеза и смешанного генеза), нарушения памяти, мышления, снижение способности к концентрации внимания, преждевременное наступление утомления, дефицит побуждений и мотиваций, аффективные нарушения, задержка психического развития, умственная отсталость, энцефалопатия, ревматоидный артрит.

Противопоказания: гиперчувствительность (в т. ч. к пеницилламину), выраженное психомоторное возбуждение, эпилепсия, состояния повышенной судорожной готовности, печеночная и/или почечная недостаточность, выраженные изменения картины периферической крови, диффузные болезни соединительной ткани, миастения, пузырчатка.

Побочные эффекты: нарушения сна, повышенная возбудимость, головная боль, головокружение, утомляемость, анорексия, нарушения вкусовой чувствительности, тошнота, рвота, диарея, транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаз, аллергические реакции (высыпания на коже и слизистых оболочках, зуд, гипертермия). Редко – артралгии, плоский лишай, пемфигоидные кожные реакции, алопеция, стоматит, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, повышение в крови антинуклеарных антител; крайне редко – выпадение ногтей, диспноэ, мышечная слабость, парестезии, полимиозит, холестаз, гепатит, гематурия, появление в крови LE – клеток, аутоиммунный гипогликемический синдром; у пациентов с ревматоидным артритом и др. хроническими заболеваниями суставов – протеинурия, нефротический синдром. При передозировке – возбуждение.

Взаимодействия: увеличивает вероятность развития и выраженность побочных эффектов пеницилламина, препаратов золота и сульфасалазина. Предосторожности: при беременности назначение возможно только по строгим показаниям, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск, кормление грудью (следует прекратить грудное вскармливание). Особые указания: у пациентов с ревматоидным артритом и др. хроническими заболеваниями суставов повышен риск возникновения аллергических и иммунопатологических реакций, нарушений вкусовой чувствительности, функции печени и имеет место гиперчувствительность к соединениям, в состав которых входит SH – группа (в т. ч. к пиритинолу). При лечении этого контингента больных необходим систематический контроль общего анализа крови, мочи, функционального состояния печени, иммунологических показателей. В начале лечения и при повышении дозы следует учитывать возможность нарушения скорости реакции.

Дозы и применение: внутрь, через 15–30 мин после еды (таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью) 2–3 раза в сутки. Пациентам с нарушениями сна, детям с повышенной возбудимостью не рекомендуется принимать вечером и на ночь (последний прием

не позднее 17 ч). Средняя суточная доза 200–600 мг. Препарат выпускается в виде таблеток по 0,05, 0,1 и 0,2, покрытых оболочкой; драже 0,1; сиропа. Энцефабол. Табл. 100 мг; № 50 и № 100. Суспензия для приема внутрь (флаконы) 200 мл 100 мг/5 мл. Энербол. Драже по 100 мг № 20.

Ацефен (Meclofenoxate) Син.: ацефен, церутил, аналукс, центрофеноксин. В организме расщепляется с образованием пара – хлорфеноксиуксусной кислоты и диметиламиноэтанола, являющегося ингибитором свободных радикалов и умеренным стимулятором ЦНС. Улучшает метаболические процессы в тканях головного мозга, особенно в условиях гипоксии, повышает содержание ацетилхолина в пресинаптических окончаниях и увеличивает плотность холинорецепторов, улучшает синаптическую передачу в гипоталамической и других областях мозга. Стимулирует когнитивные функции, оказывает ноотропное действие. Клинический эффект проявляется через 2–3 недели лечения.

Показания: дисциркуляторная энцефалопатия, острая или резидуальная церебрально – органическая недостаточность; астеническое, ипохондрическое и астеноипохондрическое состояние; обсессивный невроз и другие невротические состояния; нарушение мнестических функций в пожилом и старческом возрасте и при органических поражениях головного мозга; астенический синдром при травматических и сосудистых заболеваниях головного мозга (в т. ч. у детей и подростков), диэнцефальный синдром, нарушение мозгового кровообращения, боковой амиотрофический склероз.

Противопоказания: гиперчувствительность, выраженное беспокойство, психомоторное возбуждение, инфекционное заболевание ЦНС.

Побочные эффекты: *со стороны нервной системы и органов чувств:* нарушение сна, страх, тревога, обострение психотических симптомов (бред, галлюцинации), усиление беспокойства. *Со стороны органов ЖКТ:* боль в животе, изжога, повышение аппетита. *Со стороны кожных покровов:* аллергические кожные реакции.

Взаимодействия: Совместим с другими нейротропными препаратами. Предосторожности: Применение при беременности и кормлении грудью возможно только в случае крайней необходимости, строго по показаниям. Учитывая возможность нарушения сна, рекомендуется принимать последнюю дозу не позднее 16 ч.

Дозы и применение: внутрь после еды. Принимать по 250–500 мг 2–3 раза в день после еды, проглатывая целиком, запивая водой. Выпускается Ацефен в таблетках по 0,1, покрытых оболочкой. Церутил – драже и таблетки по 250 мг

Бемитил (Bemithil) является актопротектором и условно входит в группу ноотропных препаратов. Обладает высокой антигипоксической активностью и оказывает положительное влияние на энергетический обмен в ЦНС. Препарат повышает устойчивость организма к гипоксии и увеличивает работоспособность при физических нагрузках; оказывает психостимулирующее и антиастеническое действие; повышает уровень побуждений, физической и психической активности, нормализует функции внимания.

Показания. Астенические состояния различной этиологии, органические астено – депрессивные состояния.

Побочные действия. Раздражительность, тревога, нарушения сна.

Меры предосторожности. Ввиду возможности возникновения нарушений сна последнюю дозу препарата рекомендуется принимать не позднее 16 час. В период беременности применяют только при крайней необходимости.

Дозы и применение. 0,5 мг/сут в 2–3 приема; дозу увеличивают до 0,5–0,75 мг/сут (но не более 2 г/сут). Назначают либо одним непрерывным курсом продолжительностью 15–30 дней, либо короткими прерывистыми курсами по 3–5 дней с интервалами 2–3 дня. Повторные курсы лечения можно проводить через 1 мес. Выпускается в таблетках по 125, 250 мг № 100.

Ницерголин (Nicergolini) Синтетический аналог алкалоидов спорыньи со свойствами антагониста бета – рецепторов.

Показания. Органические психические расстройства, в том числе деменции; мигрень; церебральный атеросклероз; тромбозы и эмболии сосудов головного мозга; транзиторные нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу; облитерирующий эндартериит; синдром Рейно; гипертонический криз (препарат вводят парентерально как вспомогательное средство); артериальная гипертензия (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату; выраженная артериальная гипотензия; беременность, грудное вскармливание.

Побочные действия. Диспепсические нарушения (тошнота, рвота, диарея, боль в животе); артериальная гипотензия; расстройства сна; головная боль; головокружение; неприятные ощущения в области сердца; симптомы эрготизма; боли в конечностях; зуд и гиперемия лица и верхней части туловища.

Меры предосторожности. При парантеральном введении препарата возможно развитие ортостатической артериальной гипотензии, особенно в начале терапии.

Дозы и применение. Ницерголин назначают внутрь, в/м и в/в. Средняя суточная доза 30 мг. Курс лечения не менее 2 месяцев. Выпускаются в следующем виде. Ницерголин. Табл. 10 мг № 25, 50, 100. Порошок для приготовления раствора для инъекций (ампулы) 4 мг № 5. Сермион. Табл. 5 мг, 10 мг, 30 мг. Порошок для приготовления раствора для инъекций (флаконы) 4 мг.

Гинкго Билоба (Ginkgo Biloba) – препарат растительного происхождения; оказывает активирующее действие, улучшает функции памяти.

Показания. Дисциркуляторная энцефалопатия различного происхождения, сопровождающаяся расстройствами внимания, памяти, снижением интеллектуальных способностей, чувством страха, нарушениями сна; нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции, в том числе артериопатия нижних конечностей, синдром Рейно; нейросенсорные нарушения (головокружение, звон в ушах, гипоакузия, старческая дегенерация желтого пятна, диабетическая ретинопатия); астенические состояния различного происхождения, синдром хронической усталости.

Противопоказания не установлены.

Побочные действия. Диспептические расстройства; головная боль; аллергические реакции.

Дозы и применение. Суточная доза 120–240 мг. Продолжительность лечения 3 месяца. Выпускаются в виде: Билобил – капс. 40 мг № 20 и 60; Гинкио – табл. по 50 мг; Гикоба – табл. 40 мг № 30; Гинкогинг – раствор для приема внутрь (флаконы) 30 и 90 мл, 40 мг/мл; Мемоплант – табл. 40 мг № 30; Танакан – **т**абл. 40 мг № 30, раствор для приема внутрь (флаконы) 30 мл 40 мг/мл.

В следующей таблице представлены лекарственные взаимодействия ноотропных препаратов и активирующих мозговой кровоток средств.

Таблица

Лекарственные взаимодействия ноотропных препаратов и средств, активизирующих мозговой кровоток

Препараты	Комбинация	Результат взаимодействия
Ноотропные препараты	Антидепрессанты трициклические	Усиление тимоаналептического действия, уменьшение осложнений от антидепрессантов. Возможно усиление тревоги
Кавинтон	Гепарин	Риск кровотечений
Ницерголин (сермион)	Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия
	Симпатомиметики	Возможна идиосинкразия
Ноотропил	Гормоны щитовидной железы	Описан случай повышенного беспокойства, нарушения сна
Пантогам	Барбитураты	Сочетать нельзя
Пиритинол (энцефабол)	Пенниципламин, препараты золота, сульфасалазин	Усиление побочных эффектов препаратов
Фенибут (ноофен)	Антипаркинсонические средства, нейролептики, снотворные, наркотические анальгетики, средства для наркоза	Усиление действия
Церебролизин	Антидепрессанты	Потенцирование действия антидепрессантов
Циннаризин (стугерон)	Ноотропные препараты, антигистаминные препараты, препараты, угнетающие ЦНС	Потенцирование действия ноотропов и антигистаминных средств
Гингко билоба препараты	Аспирин, нестероидные антивоспалительные препараты, антикоагулянты прямого и непрямого действия Антиэпилептические препараты (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал).	Риск кровотечений Снижение эффективности противоэпилептических препаратов

Отрицательные побочные эффекты ноотропных препаратов

Стимулирующее влияние ноотропов на психическую деятельность может иногда сопровождаться:

- речевым и двигательным возбуждением;
- беспокойством;
- расстройство сна.

Иногда отмечается развитие привыкания и пристрастия к ноотропам. С другой стороны, для ноотропов характерны:

- малая токсичность;
- хорошая сочетаемость с препаратами других фармакологических групп;
- практическое отсутствие побочных действий и осложнений.

1.6.2 Психостимуляторы

Психостимуляторы активируют психическую и физическую активность, как у больных, так и у здоровых людей. Стимуляторы повышают активность катехоламинов в мозге посредством подавления моноаминоксидазы (МАО), блокады нейронального обратного захвата катехоламинов, а также путем прямого высвобождения катехоламинов из нервных окончаний. Нарушается также серотонинергическая (5НТ) активность на уровне нейрона. Возникающее в результате этого физиологическое состояние характеризуется на ЭЭГ увеличением вольтажа, особенно альфа – ритма. Пациенты, принимающие стимуляторы, обычно отмечают активацию, повышение мотивации, улучшение настроения и даже эйфорию, которая может сменяться дисфорическим срывом при истощении запасов катехоламинов в мозге, подавлением сонливости и снижением потребности во сне. Могут быть повышены АД и ЧСС; обычно отмечается подавление аппетита. Может быть нарушена сексуальная функция, в виде снижения либидо как у мужчин, так и у женщин, невозможности поддержания эрекции у мужчин и аноргазмия у женщин.

В психиатрической практике стимуляторы чаще всего применяются для лечения расстройства дефицита внимания с гиперактивностью у детей, и иногда у взрослых. Другим показанием к назначению стимуляторов ЦНС является нарколепсия и амотивационные состояния. Психостимуляторы могут добавляться к частично эффективной терапии антидепрессантами

для антидепрессивного действия при адинамических депрессиях, которые наблюдаются чаще всего при шизофрении.

Мезокарб (Mesocarb) *Син.*: сиднокарб.

Показания. Все варианты астенических состояний, протекающие с заторможенностью, сонливостью, вялостью, апатией, снижением работоспособности; нарколепсия; апато – абулический синдром при шизофрении; энурез; абстинентный синдром при хроническом алкоголизме; задержка развития детей с адинамией и аспонтанностью.

Противопоказания. Состояния психомоторного возбуждения, тревожные расстройства; выраженный атеросклероз и сердечно – сосудистые заболевания; злоупотребление лекарствами и лекарственная зависимость в анамнезе; глаукома; артериальная гипертензия; гипертиреоидизм; психозы; эпилепсия и другие судорожные расстройства; нарушения функции печени и почек; синдром Туретта и другие гиперкинетические расстройства, тики; перекрестная повышенная чувствительность к амфетаминам и другим адрено– и симпатомиметическим средствам.

Побочные действия. Развитие зависимости; раздражительность, ажитация, бессонница, нарушения аккомодации, запоры, потеря аппетита, тошнота, боль в желудке, рвота, сухость и неприятный вкус во рту, повышенное потоотделение, аллергические реакции (кожная сыпь или крапивница), ангиозные боли, тики, двигательные гиперкинезы, гипертермия.

Меры предосторожности. При применении мезокарба возможно формирование физической и психической зависимости. В связи с этим продолжительность непрерывного лечения не должна превышать 3–4 недели. После некоторого перерыва терапию мезокарбом целесообразно проводить только в стационарных условиях, так как препарат способен усиливать невротические расстройства, обострять психотические состояния.

Дозы и применение. Начальная доза 5 мг, средняя суточная доза 10–25 мг (максимальная доза 150 мг/сут) Препарат применяется однократно или 2 раза в день (утром и днем). Назначать мезокарб в вечерние часы не рекомендуется. **Сиднокарб.** Табл. 5, 10 и 25 мг.

Глава 1.7 Лекарствнные средства для лечения болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера – первичное нейродегенеративное заболевание с характерными гистологическими изменениями (сенильные бляшки, нейрофибриллярные сплетения, утрата синапсов и нейронов), дисфункцией различных нейромедиаторных систем мозга (в основном холинергической).

Для лечения болезни Альцгеймера на начальном этапе (мягкая деменция) и при деменции средней тяжести применяются центральные ингибиторы ацетилхолинэстеразы, а также предшественников ацетилхолина – холина альфосцерат. Новое направление симптоматической и нейропротективной терапии болезни Альцгеймера – глутаматергическая терапия.

Ривастигмин (Rivastigmine). Показания. Мягкая и умеренная деменция. **Противопоказания**. Повышенная чувствительность к препарату. **Побочные эффекты.** Повышенная утомляемость, чувство недомогания, астения, головокружение, головная боль, возбуждение, бессонница, нарушения ориентации, депрессия, сонливость, тошнота, рвота, диарея, инфекция верхних дыхательных и мочевыводящих путей, повышенное потоотделение, снижение массы тела, тремор. **Меры предосторожности.** С осторожностью назначают при сердечно – сосудистой патологии, аритмиях, при обструкции мочевыводящих путей, судорожном синдроме, пациентам, деятельность которых требует повышенного внимания и высокой скорости реакций; при беременности и лактации, только если ожидаемая польза лечения матери повышает потенциальный риск для плода. **Дозы и применение.** Начальная доза – 1,5 мг 2 раза в сутки. При хорошей переносимости дозу увеличивают каждые 2 недели на 3,0 мг/сут при двукратном приеме до появления побочных эффектов, после чего возвращаются к предыдущей дозе. Терапию следует проводить максимально переносимыми дозами. Максимальная суточная доза – 12 мг. Продолжительность курса терапии 6–12 мес. Экселон® 1,5, 3, 4,5, 6 мг; № 28, 56.

Галантамин (Galantamine). Показания. Мягкая начальная и умеренная деменция альцгеймеровского типа. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к галантамину, период лактации. **Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, боль в животе, диспепсия, анорексия, слабость, головокружение, головная боль, сонливость, снижение массы тела, бессонница, ринит, инфекции мочевых путей, тремор, брадикардия, обмороки. Большинство побочных эффектов возникают в первую неделю терапии в период наращивания дозы, а затем проходят. **Меры предосторожности.** С осторожностью назначают при беременности и лактации, только в том случае, если ожидаемая польза лечения матери превышает потенциальный риск для плода и пациентам, деятельность которых требует повышенного внимания и высокой скорости внимания. **Дозы и применение.** Рекомендуемая начальная доза составляет 8 мг/сут в 2 приема в течение 4 недель. Затем доза может быть увеличена до 16 мг/сут в 2 приема – 4 недели. Максимальная рекомендуемая доза – 24 мг/сут в 2 приема назначается после оценки достигнутого клинического эффекта и переносимости. Раменил®. Табл. 4, 8, 12 мг; № 14 и 56. Раствор для приема внутрь 4 мг/мл – 100,0 мл во флаконе темного стекла.

Ипидакрин (Ipidakrine). Показания. Невриты, полиневриты, бульбарные параличи, парезы при органическом поражении ЦНС, легкая и умеренная деменция альцгеймеровского типа. **Противопоказания.** Эпилепсия, бронхиальная астма, брадикардия, аритмии, тяжелые нарушения функции печени, тяжелая сердечно – сосудистая патология. **Побочные эффекты.** Брадикардия, усиление секреции желез, миоз, стимуляция моторики ЖКТ, гипотензия, учащение мочеиспускания, бронхоспазм, тошнота, рвота, диарея, головокружение, атаксия, анорексия. **Доза и применение.** Внутрь по 40–80 мг 2 раза в сутки, прием второй

дозы препарата не позднее 16 часов. Амиридин®. Табл. 20 мг, № 10. Раствор для в/м, в/в введения 5, 15 мг/мл, 1,0 мл, ампулы № 10. Нейромидин®. Табл. 20 мг, № 50.

Донепезил гидрохлорид (Donepezil hydrochloride). Показания. Мягкая начальная и умеренная деменция альцгеймеровского типа. **Противопоказания.** Беременность и кормление грудью. **Побочные эффекты.** Тошнота, рвота, диарея, слабость, бессонница, гиперкинезы, головная боль. Редко: экстрасистолия, брадикардия, атрио – вентрикулярная или сино – атриальная блокада, анорексия, обострение язвенной болезни, психомоторное возбуждение. **Меры предосторожности.** С осторожностью назначать при сердечно – сосудистой патологии, аритмиях, нарушениях проводимости, риске развития пептидных язв, бронхиальной астме, обструктивных заболеваниях дыхательного тракта и др. **Дозы и применение.** Начальная доза – 5 мг 1 раз в сутки перед сном. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 10 мг/сут. Максимальная суточная доза составляет 10 мг. Продолжительность курса лечения – 6–12 месяцев. Арисепт®. Табл. 5, 10 мг № 28.

Холина альфосцерат (Choline alfoscerate). Показания. Черепно – мозговая травма с преимущественно стволовым уровнем поражением в остром периоде, дисциркуляторная энцефалопатия, деменция, болезнь Альцгеймера, ишемический инсульт в раннем и позднем восстановительном периоде, хорея Гентингтона, старческая псевдомеланхолия. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату, беременность, грудное вскармливание. **Побочные эффекты.** Тошнота. **Дозы и применение.** Внутрь по 1 капсуле 3 раза в сутки до еды. Глиатилин® Капсулы 400 мг, № 10. Раствор для инъекций (ампулы), 4,0 мл, 250 мг/мл.

Мемантин (Memantine). Показания. Деменции различной этиологии, мягкая и умеренная деменция альцгеймеровского типа, болезнь Пика, болезнь Паркинсона, церебральный и спинальный спастический синдром, черепно – мозговые травмы, ослабление памяти и способностей концентрации внимания. **Противопоказания.** Выраженные нарушения функции печени и почек, тяжелые нарушения функции ЦНС, беременность, выраженная сердечно – сосудистая патология. **Побочные эффекты.** Головокружение, чувство усталости, беспокойство, повышенная возбудимость, тошнота. **Меры предосторожности.** Пожилым больным предпочтительнее назначать в виде капель, постепенно увеличивая дозу, с осторожностью назначать при хронической почечной недостаточности. **Взаимодействие.** Потенцирует действие нейролептиков, барбитуратов, антихолинергических средств. **Дозы и применение.** Начальная доза – до 5 мг/сут, еженедельно дозу увеличивают на 5 мг/сут. Максимальная суточная доза составляет 30 мг/сут. Дозу равномерно распределяют на несколько приемов в течение дня, последнюю дозу рекомендуется принимать до 17 час. Акатинол мемантин®. Таблетки 10 мг, № 50 и 100. Капли для приема внутрь, 10 мг/мл (20 капель) – 50, 100 мл, флаконы.

Церебролизин (Cerebrolysine). Церебролизин® представляет собой естественно сбалансированную смесь пептидов и аминокислот. Эти олигопептиды обладают действием, сходным с эффектом нейротрофических факторов. Благодаря уникальному природному набору активных субстанций Церебролизин воздействует на различные «мишени» нейрональных структур и корригируют различные звенья патологического процесса в головном мозге. Церебролизин оказывает органоспецифическое мультимодальное действие на головной мозг, обеспечивая: метаболическую регуляцию; нейропротекцию; функциональную нейромодуляцию; нейротрофическую активность. Церебролизин – единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста, но проявляющейся в условиях периферического введения. **Показания.** Задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания, синдромы деменции различного генеза, болезнь Альцгеймера. **Взаимодействие.** При совместном использовании с антидепрессантами может усиливать их действие. **Дозы и применение.** Применяется только парентерально: в/м – 1–5 мл, в/в – 10–60 мл или капельно в 100–250 мл физиологического раствора. Курс инъекций ежедневно в течение 4 недель.

Заключение

Применение психотропных препаратов в психиатрии и в общемедицинской практике диктуется современными клинико – эпидемиологическими исследованиями о коморбидных состояниях. Многие психические расстройства сосуществуют с соматической патологией или скрываются под маской этой патологии. Последние исследования указывают на экономическую и клиническую целесообразность лечения коморбидных психических расстройств в общемедицинской практике. Поэтому знание психонейрофармакологии необходимо не только психиатрам, но и каждому врачу. Общие правила рациональной фармакотерапии следующие:

- Точная диагностика.
- Выделение симптомов – мишеней.
- Выбор наиболее подходящего препарата.
- Получение информированного согласия пациента.
- Начало терапии с низких доз.
- Постепенный подъем доз по мере необходимости.
- Нацеленность на оптимальный контроль симптоматики с минимальным уровнем побочных эффектов.
- Периодическая переоценка симптомов – мишеней как меры успешной терапии.
- Попытка медленного снижения дозы и прекращения терапии.
- Постоянная поддержка пациента консультациями и частыми катамнестическими наблюдениями.

Рекомендованная литература

1. Conley R. R., Mahmoud R. Сравнение рисперидона (рисполепта) и оланзапина у пациентов с шизофренией и шизоаффективными расстройствами (расширенный реферат)//Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.3, № 2, 2001. – 5 с.

2. Csernansky J., Okamoto A., Brecher M. Применение рисполепта и галоперидола для профилактики рецидивов при шизофрении и шизоаффективных расстройствах: длительное двойное слепое сравнительное исследование (реферат)//Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.1, № 2, 2000. – 6 с.

3. Davis J. M., Chen N. Old versus new: weighing the evidence between the first– and second-generation antipsychotics//European Psychiatry. – Vol.20 – № 1 – 2005. – P.1–6, 7–14, 15–27.

4. Leucht W., Pitschel-Walz G., Engel R., Kissling W. Амисульприд, оригинальный атипичный антипсихотик: метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований (расширенный реферат)//Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.7, № 2., 2005. – 8 с. (Am J Psychiatry 2002; 159: 180–190).

5. Peuskens J., Bech P., Moller H-J., Bale R., Fleurott O., Rein W. Сравнение амисульприда и рисперидона в терапии острых состояний при шизофрении (расширенный реферат)//Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.7, № 1, 2005. – 8 с. (Amisulpride Study group, 2004).

6. Weiden P. J., Aquila R., Dalheim L., Emanuel M. The Routine Use Atypical Agents. 1. Common Treatment Goals: Switching of Antipsychotics //The Journal of Clinical Psychiatry. Audiograph Series. Vol. 1, № 1, Dec. 1997. – 12 p.

7. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных. Руководство для врачей. – 2–ое изд., перераб. и доп. – М.: Медицина,1988. – 528с.

8. Александровский Ю. А., Барденштейн Л. М., Аведисова Психофармакотерапия пограничных психических расстройств. – М.: Гэотар Медицина, 2000. – 250 с.

9. Веттербер Л. Карманная психиатрия. Пер. со шведского. – Bromma: Interword, 1997. – 176 с.

10. Гольдовская И. Л. Психотропная терапия и орган зрения. – М.: Медицина, 1987. – 128с.

11. Калинин В. В., Сулимов Г. Ю. Купирование острой психотической симптоматики у больных шизофренией атипичным нейролептиком рисполепт: сравнение с классическими нейролептиками // Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.2, № 3, 2000. – 6с.

12. Клиническая психиатрия: пер с англ., доп. // Под ред. Т. Б.Дмитриевой. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.

13. Краммер Дж., Гейне Б. Использование лекарств в психиатрии. – Киев: АПУ, 1996.

14. Малин Д. И., Козырев В. В., Равилов Р. С. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы коррекции//Психиатрия и психофармакотерапия. Т.3, № 6, 2001. – 6 с.

15. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб: Медицинское информ. Агенство, 1995. – 568с.

16. Мосолов С. Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении//Русский медицинский журнал. – Т. 12, № 10 (210), 2004. – 8 с. http://www.rmj.ru

17. Петраков Б. Д., Цыганков Б. Д. Эпидемиология психических расстройств: Руководство для врачей М.: МЗМП РФ, 1996. – 133 с.

18. Принципы и практика психофармакотерапии: Пер. с англ. С. А. Малярова / Ф. Дж. Яничак, Дж. М. Дэвис, Ш. Х.Прескорн, Ф. Дж. Айд мл. – К.: Ника – Центр, 1999. – 728 с.

19. Психиатрия и психофармакотерапия// Рисполепт Конста – первый пролонгированный атипичный антипсихотик. – Приложение 3, 2004. – 19 с.

20. Психиатрия. Под ред. Р. Шейдера. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 485с.

21. Психотропные средства: Справ. Практикующего врача /Ф. Бочнер, Дж. Аллардайс, Д. Эймс и др. Пер с англ. А. Н.Редькина. Науч. Ред. рус. Изд. Ю. А.Александровский. – М.:Литтерра, 2996. – 296. – (Терапевтические справочники).

22. Райский В. А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. – 2–е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 256с.

23. Руководство по психиатрии в 2–х томах. Т.1. Под ред. А. С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – 712 с.

24. Смулевич А. Б. Депрессии в общемедицинской практике. – М.: Издательство «Берег», 2000. – 160 с.

25. Смулевич А. Б., Дробижев М. Ю., Иванов С. В. Транквилизаторы – производные бензодиазепина в психиатрии и общей медицине. – М.: Медиа Сфера, 1999. – 61 с.

26. Справочное руководство по психофармакологическим и противоэпилептическим препаратам, разрешенным к применению в России. Издание второе, переработанное./Под ред. С. Н.Мосолова. – М.: Издательство БИНОМ, 2004. – 304 с.

27. Шизофренія. – Пер. з англ./За заг. ред. В. Штенгелова. – К.: Сфера, 2005. – 488 с.

Раздел II. Актуальные проблемы клинической психофармакологии

2.1 Типология психомоторного возбуждения и его лечение клопиксолом

О. Г. Сыропятов, Н. А.Дзеружинская, О. М.Рапча

Психомоторное возбуждение представляет собой тяжелое психическое расстройство, представляющее опасность, как для самого пациента, так и для окружающих. Медикаментозная терапия при психомоторном возбуждении строится на основе анализа клинической картины, поскольку в одних случаях оно исчерпывает всю клиническую картину, в других – является составной частью сложного синдрома, в – третьих, – возбуждение нозологически специфично. В клинической практике, основанной на классической психиатрии, выделяют следующие пять типов психомоторного возбуждения: кататоническое возбуждение при шизофрении; состояния возбуждения, обусловленные первичным нарушением сознания; аффективное возбуждение; возбуждение, связанное с психологическим стрессом; возбуждение, обусловленное беспорядочным проявлением влечений и стремлений вследствие слабости волевого торможения (эретическое возбуждение у олигофренов).

Лечение пациентов с психомоторным возбуждением представляет значительные трудности и является важной клинической проблемой. Традиционные нейролептики имеют выраженные соматические и неврологические побочные эффекты, что затрудняет их применение в условиях ургентной психиатрической помощи.

Введение в клиническую практику типичных антипсихотических средств значительно облегчает эффективность помощи, но работ, посвященных дифференцированной терапии этих состояний недостаточно. Целью исследования было обобщение данных использования типичного антипсихотического препарата Клопиксол для купирования различных типов психомоторного возбуждения в условиях оказания ургентной психиатрической помощи.

Объектом исследования стали 47 пациентов мужчин в возрасте 23±3,8 года с различными типами психомоторного возбуждения, поступавшие на лечение в 411 Центральный военный клинический госпиталь и получавшие препарат Клопиксол в различных лекарственных формах и дозировках. Метод исследования – клинико – психопатологический.

Результаты исследования

1. Связанные со стрессом психические расстройства

1.1. Клиника «психопатического» возбуждения (F60)

«Психопатическое» возбуждение мы наблюдали преимущественно у испытуемых, поступавших на судебно – психиатрическую экспертизу после совершения общеуголовных и воинских преступлений, которым во время призыва диагноз «расстройство личности» не был установлен из-за недостатка объективных сведений (8 чел). Возбуждение у психопатических личностей было психогенно обусловлено и возникало в конфликтных ситуациях, часто в связи с незначительным внешним поводом. Состояния возбуждения были различны по своим проявлениям. В одних случаях оно протекало в виде острой эксплозивной реакции, на высоте которой развивалось аффективно – суженное сознание. Наблюдался злобный аффект, развязность, чрезмерная капризность, конфликтность, грубость со вспышками безудержной ярости

с актами насилия. В других случаях возникало истеро – эксплозивное возбуждение с демонстративностью, бравадой, самовзвинчиванием, повышенной раздражительностью, злобностью, аффективно насыщенными представлениями и выразительными театральными жестами. Следует отметить, что возбуждение у психопатических личностей зависело от реакции окружающих и ситуации. При замечаниях, запретах возбуждение возрастает, при спокойном поведении окружающих напряжение у пациента угасает.

1.2 Клиника реактивного психогенно обусловленного психомоторного возбуждения (F43)

Реакция на тяжелый стресс развилась у 5 военнослужащих начального периода первого года службы. Возбуждение развивалось остро в ответ на патогенную для данной личности психическую травму (утрата близких людей, унижающее достоинство человека поведение окружающих и т. п.). Оно проявлялось в бесцельных движениях, метании, бессмысленном бегстве. При этом состоянии нередко возникали судорожные движения, тики, гиперкинезы функционального характера. В эмоциях преобладал испуг или тоскливо – злобное настроение. Указанные явления резко усиливались при непосредственном или косвенном напоминаниях. На высоте этого состояния наблюдалось аффективно – суженое сознание – от незначительного до глубокого сумеречного расстройства сознания, которое отличалось высокой напряженностью аффекта, нарушением ориентировки в окружающем с неотчетливостью или искажением восприятия, глубокой дезорганизацией психических процессов, массивной конверсионной симптоматикой и двигательными автоматизмами.

В зависимости от глубины нарушения сознания впоследствии отмечались частичная или полная амнезия. Возбуждение это кратковременное, заканчивается критически или переходит в пролонгированное депрессивное состояние (F43.21) или посттравматического стрессового расстройства – ПТСР (F43.1). В отдельных случаях наблюдается сочетание психогенно возникающего психомоторного возбуждения и тоскливо – злобного настроения. При этом пациенты проявляли бессмысленную неадекватную ярость, цинично бранились, срывали с себя одежду, обнаруживали тенденцию к самоповреждению и оказывали резкое сопротивление при попытке их удержания.

1.3 Клиника острого анксиозного состояния – генерализованного тревожного расстройства (F41.1)

Эти состояния наблюдались у 12 военнослужащих. В структуре психомоторного возбуждения ведущее место занимали проявления острого панического страха. Для этих пациентов характерны мимика испуга и тревоги при широко открытых вытаращенных глазах. Больные беспокойно озирались по сторонам, вздрагивали, дрожали всем телом, прячась с головой под одеяло. Отмечались явления гиперпатии – всякий звук и прикосновение усиливают чувство страха. Наблюдались и характерные вегетативные симптомы: усиление и учащение сердцебиений, потливость, дрожание, сухость во рту, затрудненное дыхание, чувство удушья, ощущение дискомфорта или боли в грудной клетке, тошнота или неприятные ощущения в животе. При напоминаниях о психотравме указанная симптоматика усиливалась.

1.4 Клиника психогенной речевой спутанности – диссоциативное расстройство (F44.8)

Психогенную речевую спутанность наблюдали у 3 пациентов. Острая психогенная речевая спутанность сопровождается насыщенными аффектами страха, тревоги, растерянностью, психомоторным беспокойством. По степени выраженности и психопатологическим проявлениям различают несколько вариантов психогенной речевой спутанности. Речевая продукция при остром истерическом психомоторном возбуждении на фоне сумеречного расстройства сознания примитивна и элементарна. Психотическое состояние сохраняется несколько дней. Речевая психогенная спутанность, возникающая в рамках истерических реакций в ответ на тяжелую психотравму, проявляется в виде бессвязных высказываний на фоне психомоторной расторможенности. Речь больных убыстряется, нарушаются логические связи, синтаксический и грамматический строй речи. Пациенты говорят с большой экспрессией. Временами в бес-

связном потоке слов звучит тематика психотравмирующей ситуации. Речь больного всего более убыстряется, становится осколочной, бессвязной и состоит из набора слов, букв, словосочетаний («аффективная глоссолалия»). Слова заменяются междометиями, нечленораздельными криками. Не умолкая, произносятся бессвязные фразы, лишенные логического смысла. Интонация речи, жесты, телодвижения крайне экспрессивны и театральны. Нарушения речи могут сопровождать разнообразные аффективно насыщенные переживания. Поведение пациентов резко нарушено. Они возбуждены, рвут белье, плачут, мечутся, катаются по полу, скрежещут зубами, плюют, царапают тело, ударяются головой о стены, хлопают в ладоши, обнажаются, усиленно жестикулируют и принимают различные позы, выражающие гнев и ожесточение.

При подострых, пограничных формах речевой спутанности речь больных теряет связность и последовательность. Больные говорят возбужденно и патетически. Высказывания содержат воспоминания, пережитые жизненные эпизоды и фантазии. Нелепые, бессвязные фразы сменяются связной речью. В психотравмирующей ситуации, при любом аффективном напряжении у пациентов вновь появляется речедвигательное возбуждение. Речь состоит из укороченных фраз, обрывков воспоминаний, беспорядочных перечислений отдельных фактов, изложений своих потребностей. Высказывания более связаны и понятны.

1.5 Ажитированная псевдодеменция – синдром Ганзера (F44.80)

Мы наблюдали один случай ажитированной псевдодеменции. Это острая психогенная реакция из круга диссоциативных. Наиболее важными ее признаками следует считать психогенное, по типу вытеснения, нарушение памяти и расстройства сознания в виде истерически суженного или сумеречного. При этом обнаруживаются «окна в реальность», что проявляется сохранностью связи с окружающей обстановкой, которая может выражаться в элементарно – дифференцированном отношении к окружающему. Внешний вид больного характерен: выпученные глаза, удивленно – веселое или бессмысленное выражение лица. Мнимое слабоумие проявляется в неправильных или прямо противоположных ответах на вопросы и демонстративно нелепых поступках. Яркие проявление миморечи и мимодействия носят протестную и нарочито нелепую окраску. Больные дурашливы, беспечны, суетливы, активно жестикулируют, размахивают руками, стучат ногами, гримасничают. Ажитированная псевдодеменция внешне напоминает гебефреническое возбуждение у больного шизофренией, однако ответы псевдодементного больного всегда стоят в плане поставленного вопроса и носят оттенок театральности, утрирования, гротеска. При этом характерны известный расчет на зрителя и зависимость от внешней обстановки.

2. **Психомоторное возбуждение при шизофрении**

2.1 Галлюцинаторно – параноидное возбуждение (F22.0)

Острое галлюцинаторно – параноидное возбуждение наблюдалось у 3 пациентов. Галлюцинаторно – параноидные синдромы возникают с преобладанием бреда или галлюцинаций, с неполным или полным развитием синдрома Кандинского – Клерамбо. Для клинической картины характерны идеи преследования, физического воздействия, различные типы автоматизмов, псевдогаллюцинаторные явления. Двигательное возбуждение сопровождалось тревогой, страхом, злобой. Аффективное напряжение сочеталось с отгороженностью и недоступностью. Вспышки возбуждения возникали внезапно под влиянием «голосов», бредовых идей, моторных автоматизмов. Больные совершали агрессивные действия разрушительного характера и самоповреждения.

2.2 Кататоническое возбуждение (F20.2)

Наблюдалось у одного больного. Характеризовалось двигательным беспокойством с нецелесообразными стереотипными вычурными движениями, импульсивностью, хаотичностью, негативизмом, гримасничанием, бессвязной речью. При этом возбуждение сменялось застыванием в вычурных позах, ритуалами или сопровождалось агрессией с разрушительными действиями, бессмысленной яростью и самоповреждениями.

2.3 Гебефренное возбуждение (F20.1)

Наблюдалось в двух случаях. Больные прыгали, хлопали в ладоши, хохотали. Для них был характерен дурашливость, манерность, негативизм и импульсивные поступки. Наряду с этим имели место отрывочные слуховые обманы и несистематизированные бредовые идеи.

К гебефренному возбуждению могут быть отнесены описанные в классической психиатрической литературе *импульсивное возбуждение*, которое характеризуется неожиданными поступками, агрессивностью, застыванием в своеобразных позах («кататонические стигмы»); *немое (безмолвное) возбуждение* – хаотическое, нецеленаправленное, с агрессией и негативизмом; *растерянно – патетическое возбуждение* – с принятием больными театральных поз, декламацией и пением. Преобладает восторг, экстаз, элементы эхолалии и эхопраксии. Возбуждение прерывается эпизодами ступора.

3. Возбуждение при аффективных расстройствах

3.1 Маниакальное возбуждение (F30.20

Маниакальное возбуждение наблюдалось в двух случаях. Оно характеризовалось повышенным настроением, чрезмерным стремлением к деятельности, повышенной отвлекаемостью. Отмечались ускорение ассоциативных процессов, скачка идей, речевое возбуждение с идеями переоценки собственной личности или величия. Пациенты были конфликтны с окружающими. У них наблюдался повышенный аппетит, сокращение продолжительности сна или бессонница, усиление либидо, вспышки гнева и агрессия.

3.2 Ажитированная депрессия, раптус (F32.3)

Ажитированная депрессия наблюдалась в двух случаях у пациентов изученной группы. При ажитированной депрессии депрессивный аффект сочетался с тревогой, страхом, гневом и протекал на фоне психомоторного возбуждения. Напряженные бредовые переживания депрессивного содержания высказывались больными в форме самообвинения, греховности, гибели «всего мира». Больные постоянно находились в движении, громко плакали, причитали, заламывали руки, метались по палате, выкрикивая отдельные слова и фразы.

Депрессивный раптус является крайне выраженным аффектом тоски и сопровождается неистовым буйством. В клинической картине преобладает ажитированная депрессия, двигательное возбуждение с чувством тревоги. Больные мечутся, стонут, в однообразных репликах жалуются на свое состояние (тревожная вербигерация), осуждают себя за неправильные поступки в прошлом. В состоянии раптуса, когда депрессия достигает максимальной выраженности, больные могут быть опасны для себя и окружающих из-за возможных суицида и гетероагрессии.

4. **Возбуждение при органических заболеваниях головного мозга**

4.1 Состояние возбуждения при органическом поражении головного мозга – сумеречное, эпилептиформное и дисфорическое (F07)

Для органических поражений головного мозга – последствий черепно – мозговых травм и эпилепсии (4 наблюдения) характерны сумеречное, эпилептиформное и дисфорическое состояния возбуждения. Сумеречное возбуждение развивается при помрачении сознания, оно возникает внезапно, характеризуется быстротечностью и кратковременностью. У больного наблюдается глубокая дезориентировка всех видов, зрительные и слуховые обманы угрожающего содержания, отрывочные бредовые идеи, определяющие агрессивное поведение.

Провоцирующими факторами являются эмоциональное напряжение, депривация сна, соматические заболевания. Кроме того, сумеречное состояние развивается как эквивалент припадка, перед или после судорожных проявлений. Характерными клиническими проявлениями сумеречного возбуждения следует считать быстроту развития на фоне помрачения сознания, выраженность и напряженность аффекта, наличие двигательных автоматизмов, отрывочную спонтанную речь, кратковременность отдельных психопатологических расстройств, парциальную или полную амнезию этого состояния.

При *эпилептиформном возбуждении* больные охвачены неистовой злобой, массивным двигательным возбуждением, действия их импульсивны, агрессия генерализована и характеризуется глубокой ретроградной амнезией.

При *дисфорическом возбуждении* отмечается тоскливо – злобное настроение с чувством общего дискомфорта вплоть до отвращения к жизни. На высоте этого состояния сознание изменяется по типу аффективно суженного или сумеречного. Окружающая действительность воспринимается больными фрагментарно, вспышки ярости сопровождаются аутоагрессивными действиями или расширенной жестокой агрессией по отношению к окружающим.

4.2 Делириозное возбуждение (F05)

Делириозное возбуждение (3 наблюдения) может возникать во время лихорадочного состояния (на высоте подъема температуры) при острых инфекционных и соматических заболеваниях, органических поражениях ЦНС и интоксикациях, особенно при злоупотреблении психоактивными веществами и алкоголем.

Делириозное возбуждение возникает чаще в вечерние и ночные часы, характеризуется наплывом истинных зрительных, тактильных и слуховых галлюцинаций. Двигательное растерянно – суетливое возбуждение сопровождается аффектом страха и тревоги. Больные, в зависимости от обманов чувств мечутся по приемному покою, обороняются от нападающих на них «существ», пытаются бежать, выпрыгнуть из окна, находятся в постоянном суетливом движении и могут совершать импульсивные поступки. Клинические особенности делирия зависят от этиологии. Больные могут представлять опасность для себя и для окружающих.

Лечение больных с психомоторным возбуждением

Лечение больных с различными видами возбуждения, кроме непосредственно медикаментозного его купирования, включает общие психиатрические меры по уходу за больными с учетом наличия острой психопатологической симптоматики, страха, тревоги, агрессивных и суицидальных тенденций.

Пациентов в состоянии психомоторного возбуждения помещают в отдельную палату, где за ними осуществляется надзор во избежание совершения ими опасных действий. Не следует вместе содержать несколько возбужденных больных. Посещение родственниками и другими лицами ограничиваются. В некоторых случаях целесообразна иммобилизация больного.

При остром возбуждении, определяемом психотической симптоматикой и требующем неотложной терапии, необходимо внутримышечное введение антипсихотичеких препаратов седативного действия. До применения клопиксола такими препаратами считались производные бутирофенона (галоперидол и др.), пиперазиновые производные фенотиазина (трифтазин, мажептил и др.), производные тиоксантена (хлорпротиксен). Возбуждение купировали нейролептиками, но дополнительно назначали бензодиазепиновые анксиолитики и антидепрессанты. Лечение другими средствами проводилось в зависимости от этиологии психомоторного возбуждения. Опыт применения клопиксола позволил разработать следующий алгоритм купирования психомоторного возбуждения (табл.1).

Таблица 1. Схема купирования психомоторного возбуждения клопиксолом

Этиология психомоторного возбуждения	Синдром	Основное средство	Дополнительное средство
Острая реакция на стресс	Психопатическое возбуждение	Клопиксол – акуфаз 50 мг/мл Клопиксол табл. 2 мг	
	Хаотичное возбуждение	Клопиксол-акуфаз 50 мг/мл	Р-р магния сульфата 25%-10.0 Р-р диазепама 2.0 (5 мг/мл)
	Тревожное возбуждение	Клопиксол-акуфаз 50 мг/мл	Р-р диазепама 2.0 (5 мг/мл)
	Речевая спутанность	Клопиксол-акуфаз 50 мг/мл	
	Псевдодеменция	Клопиксол-акуфаз 50 мг/мл	
Шизофрения	Галлюцинаторно-параноидное возбуждение	Клопиксол-акуфаз 50 мг/мл Клопиксол-депо 200 мг/мл	
	Кататоническое и гебефреническое возбуждение	Клопиксол-акуфаз 50 мг/мл Клопиксол табл. 2 мг	
Аффективные расстройства	Маниакальное возбуждение	Клопиксол-акуфаз 50 мг/мл Клопиксол табл. 2 мг и 10 мг	Оксибутират лития 20%-2.0-3.0 3 раза в сутки; *или* Карбонат лития - 0.6 3-4 раза в сутки (под контролем уровня лития в крови).
	Ажитированная депрессия	Клопиксол-акуфаз 50 мг/мл Клопиксол табл. 2 мг и 10 мг	ТЦА (саротен, амитриптилин); СИОЗС (ципралекс)
Органические заболевания головного мозга	Эпилептиформное, сумеречное, дисфорическое возбуждение	Клопиксол табл. 2 мг и 10 мг	Противосудорожные средства (карбамазепин, препараты вальпроевой кислоты и др.) Р-р Диазепама 2.0 (5 мг/мл)
	Делириозное возбуждение	Клопиксол-акуфаз 50 мг/мл	Р-р Диазепама 2.0 (5 мг/мл) р-р магния сульфат 25%-10,0, вит. В6, В1, В12 Лечение основного заболевания

Применение клопиксола – акуфаз для купирования психомоторого возбуждения показало его высокую эффективность при всех типах и этиологии возбуждения. Во всех случаях лечение следует начинать с назначения внутримышечных инъекций препарата. Клопиксол – акуфаз вводили по 1–2 мл через 2 дня на третий. В большинстве случаев для купирования возбуждения достаточно 2–3 инъекции с последующим переводом на таблетированную или депо – форму препарата. Во всех наблюдениях улучшение наступало после первой инъекции. При этом значительно уменьшалось психомоторное возбуждение, дезактуализировались болезненные переживания, заметно улучшался сон. Улучшение психического состояния пациентов, по нашему опыту, наступало быстрее, чем при лечении традиционными средствами. При назначении препарата пациентам с психопатоподобными и дисфорическими расстройствами отмечалась отчетливая коррекция поведения.

Следует отметить, что клопиксол лучше переносился пациентами по сравнению с другими нейролептиками. Из редких побочных эффектов следует отметить сонливость и резкое снижение мышечного тонуса у 2 пациентов с органическим поражением головного мозга. Достоинством препарата является наличие нескольких лекарственных форм, что позволяет проводить монотерапию на всем протяжении заболевания, от стадии купирования острых проявлений до длительной поддерживающей терапии. Несомненным достоинством является снижение прямых затрат на лечение из-за уменьшения времени на подбор оптимального препарата, отсутствие в большинстве случаев необходимости комбинированного лечения, редких побочных эффектов, уменьшения количества дополнительных лекарств и быстрого купирования психомоторного возбуждения.

Таким образом, опыт применения клопиксола в клинической практике для купирования различных типов психомоторного возбуждения делает его препаратом первого выбора. Клопиксол по своим психофармакологическим качествам является незаменимым препаратом в ургентной психиатрии и должен быть включен в реестр стратегических лекарственных средств.

Выводы

Психомоторное возбуждение представляет собой неотложное состояние в психиатрической клинике. Можно выделить следующие клинические варианты психомоторного возбуждения психомоторное возбуждение как следствие острой реакции на стресс (реактивные состояния) и возбуждения при расстройствах личности; психомоторное возбуждение при аффективных расстройствах – маниакальное и депрессивное (раптус); психомоторное возбуждение при органических заболеваниях и поражениях головного мозга; психомоторное возбуждение при шизофрении. Кроме того, в каждом из вариантов возбуждения имеются свои подтипы с характерной клинической картиной. Применение клопиксол – акуфаз значительно облегчает задачу купирования психомоторного возбуждения и создает дополнительные возможности для терапевтической тактики вследствие высокой эффективности и фармакоэкономического эффекта. Клопиксол – акуфаз рекомендуется как стандартный препарат для купирования психомоторного возбуждения.

Литература

1. *Купирование* острого психомоторного возбуждения в период стационарной судебно – психиатрической экспертизы: Методические рекомендации / Шостакович Б. В., Свириновский Я. Е., Демонова О. П. – М.: ВНИИОСП им. В. П.Сербского, 1988. – 24 с.

2. *Морозов Г. В., Шумский Н. Г. В*ведение в клиническую психиатрию (пропедевтика в психиатрии). – Н. Новгород: Изд. НГМА, 1998. – 426 с.

3. *Снежневский А. В. К* вопросу о классификации типов возбуждения // Труды института им. Ганнушкина. – М., 1939. – 117 с.

4. *Пособие* по практической психиатрии клиники Модсли./Под ред. Д. Гольдберга. – К.: Сфера, 2000. – 360 с.

2.2. Перспективы использования солиана при лечении шизофрении (Обзор)

О. Г. Сыропятов, Н. А. Дзеружинская

В современной психиатрии наблюдается тенденция к пересмотру традиционных основополагающих принципов диагностики и лечения шизофрении. Операциональная методология P. W. Bridjman, основанная на принципах логического позитивизма и прагматизма, позволяет уточнить ряд понятий, выделить и скоординировать действия, посредством которых можно измерить наблюдаемые клинические явления в процессе психофармакотерапии и сделать релевантные допущения [1].

Диагностическая категория «Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства» (F20–F29) выделена в главе V (F) «Психические и поведенческие расстройства» международной классификации болезней 10–го пересмотра (МКБ-10) и требует регистрации наблюдаемых психопатологических проявлений с учетом их соответствия количественному набору симптомов и их соотношения, характеризующего структуру синдрома. Для шизофрении этот набор критериев включает IX групп феноменов. Среди них выделены сохраняющие свою значимость «симптомы первого ранга» K. Schneider [2] (явления психического автоматизма, псевдогаллюцинации, бредовое восприятия и др.) и признаки дефекта по шизофреническому типу. Негативная шизофрения исчерпывается первичными, базисными симптомокомплексами – аспонтанностью, оскудением речи, притупленностью аффекта, стереотипиями, социальной отгороженностью, когнитивным дефицитом. Вместе с тем, в процессе психофармакотерапии шизофрении выявляется широкий круг «вторичных» негативных нарушений – остаточные психотические симптомы, аффективные и неврозоподобные расстройства, свидетельствующие о необходимости продолжения активного лечения.

Проблема взаимосвязи депрессивных расстройств и шизофрении дискутируется со времен E. Kraepelin. Наряду с параноидной, гебефренической, кататонической и простой формами шизофрении он выделял подтипы, протекающие с тяжелыми и длительными рекурентными аффективными расстройствами, и обозначил их, как простой депрессивный, депрессивно – параноидный, циркулярный, ажитированный и периодический. По мнению E. Bleuler, часть депрессий, манифестирующих в рамках шизофрении, может быть рассмотрена в качестве реакции на болезнь. Другая часть депрессивных расстройств является интегральной составляющей эндогенного процесса. При эпидемиологических исследованиях установлено, что доля депрессий в структуре шизофрении уступает лишь «удельному весу» галлюцинаторно – параноидных и апатических (негативных) симптомокомплексов [3].

Внедрение в клиническую практику методов визуализации мозга привело к развитию изучения когнитивных нарушений при шизофрении, которые рассматривались ранее как проявления негативной симптоматики. Когнитивные нарушения стали рассматриваться как проявления своеобразной «невропатологии» шизофрении – ключевой фактор ее диагностики [4]. S. Marder с соавт. [5] описал пятифакторную модель клиники шизофрении, где наряду с позитивными, негативными, аффективными (тревога/депрессия) расстройствами и возбуждением (агрессией) отдельно выделяется дезорганизация мышления. Эта последняя включает в себя концептуальную дезорганизацию, трудности абстрактного мышления, нарушения внимания, снижение волевых возможностей, рассеянность. Применение нейропсихологических тестов (Wisconsin Card Sorting Test, Continuous Performance Test, Stroop Test и др.) у больных шизофренией позволило выявить нейрокогнитивный дефицит, обусловленный вовлечением большого числа мозговых структур, как корковых, так и подкорковых, и носящий генерализованный характер. Это дало возможность предположить, что пациенты, страдающие шизофренией,

остаются без «фундамента» когнитивных функций. Нейрокогнитивные нарушения при шизофрении являются ведущей причиной возникновения социальных последствий заболевания и приводят к нарушениям социальной адаптации, в основе которой лежат трудности в решении интерперсональных проблем. Решение интерперсональных проблем требует использования трех навыков: восприятия или расшифровки информации (идентификация и артикуляция комплексов элементов проблемы), обработки или принятия решения (цельный адекватный ответ на проблему), посылки или кодирования (последовательное представление одного из этих ответов в социально адекватной форме) [6]. Эти нарушения в социальном функционировании выступают клинически как постпроцессуальные личностные расстройства.

Таким образом, современные представления о клинике шизофрении связаны с выделением самостоятельных дименсиональных психопатологических образований, соотносимых с выделением дифференцированных целевых симптомокомплексов, которым адресуется воздействие психотропных средств различных классов [7]. В таблице 1 приведен перечень психотропных средств, применение которых диктуется дименсиональной моделью шизофрении.

Таблица № 1. Стратегии психофармакотерапии согласно дименсиональной модели шизофрении.

Традиционный подход	Расстройства	Современный подход
Антидепрессанты	Депрессивные	*Атипичные антипсихотики*
Конвенциональные нейролептики	Позитивные	
Атипичные антипсихотики	Негативные	
	Когнитивные	
	Личностные	

Представления о механизмах действия нейролептических препаратов претерпели значительную эволюцию с начала 50–х годов, когда был создан и введен в клиническую практику первый представитель этого класса психотропных средств – аминазин [8].

Главным отличием новых атипичных антипсихотических лекарственных средств от традиционных нейролептиков является то, что они не вызывают или почти не вызывают экстрапирамидных расстройств, не обладают калептогенным аффектом, не блокируют действие фенамина и апоморфина на уровне базальных ганглиев мозга, не вызывают гиперпролактинемию у больных. На основе представлений о множественности нейротрансмиттерных рецепторов мозга (дофамина, серотонина, норадреналина, ацетилхолина и др.), их молекулярной и функциональной гетерогенности возникло и получило успешное развитие новое, молекулярно – биологическое направление в изучении механизмов действия психотропных препаратов, а само название «нейролептик» приобрело новое содержание. Более адекватным термином для препаратов этого класса стало понятие «антипсихотические» или «антишизофренические» (амер.) вещества. Идеология поиска «идеального» антипсихотического вещества стала строиться на основе представления о необходимости сочетания в его фармакологическом и рецепторном профиле высокого сродства к дофаминовым рецепторам D2, D3, D4 типа и одновременно к серотониновым рецепторам 5–НТ 2 типа.

Наряду с этим атипичные антипсихотические средства проявляют отчетливое антипсихотическое действие в клинике, причем их эффективность обнаруживается не только по отношению к позитивной, но, что особенно важно, и негативной симптоматике психозов. Имеются данные о том, что атипичные антипсихотики могут оказывать благоприятное влияние на когнитивные нарушения у больных шизофренией.

Амисульприд (Солиан) относится к группе атипичных антипсихотических средств. Этот препарат обладает уникальными свойствами и терапевтическим профилем с высоким сродством к дофаминовым рецепторам D2 и D3, а также избирательным действием на лимбические структуры головного мозга. Амисульприд обладает двойным антидофаминергическим эффек-

том: в высоких дозах он блокирует постсинаптическую субпопуляцию D3/D2–рецепторов, а в низких дозах препарат избирательно блокирует пресинаптические ауторецепторы, при этом усиливая дофаминергическую передачу. Предполагается, что его селективный аффинитет к дофаминовым рецепторам лимбических структур, а не стриатума обусловливает низкий риск экстрапирамидных побочных эффектов. Отмечается важное отличие амисульприда от других атипичных антипсихотических препаратов: ингибирование 5–НТ 2–рецепторов атипичными препаратами ведет к увеличению высвобождения дофамина в лобной доле и, возможно, к редукции негативных симптомов, эффективность же амисульприда в отношении негативных симптомов объясняется его воздействием в малых дозах на пресинаптические дофаминергические ауторецепторы [12].

Основным побочным действием амисульприда является его способность увеличивать выработку пролактина. При назначении амисульприда и риспиридона выявлена аналогичная частота развития эндокринных или сексуальных расстройств. Среди больных, получавших амисульприд, чаще наблюдали аменорею, тогда как частота возникновения импотенции оказалась достоверно ниже [11]. С применением амисульприда связывают относительно низкие показатели увеличения массы тела как в краткосрочных (4–12 нед), так и в длительных (6–12 мес) исследованиях (0,7 и 1,2 кг соответственно).

Изучение эффективности использования того или иного антипсихотического препарата в клинике должно основываться не только на принципах «доказательной медицины», но и на консенсусах, основанных на обобщении практического опыта или экспертизе практических результатов («метод экспертов»). Контролируемые испытания, необходимые для оценки нового препарата, не позволяют получить сводные данные о том, что: 1) стратегия назначения фиксированной дозы препарата ограничивает определение его эффективности, и она не обязательно согласуется с получаемыми в дальнейшем результатами исследования; 2) характер двойного слепого метода исследований не позволяет определить характерные особенности лечения; 3) больные, включенные в проводимые двойным слепым методом исследования, не характерны для повседневной практики; 4) период отмены нейролептиков, предшествующий периоду включения больных в исследование, отличается от периода перехода на другой вид лечения и от периода совместного применения его и дополнительного второго антипсихотического средства [9]. На основании этих положений делается вывод о том, что повседневная психиатрическая практика лечения шизофрении совершенно отличается от проводимых клинических научных исследований касательно выбор лечения с учетом как медицинских, так социальных или экологических факторов.

Сопоставление консенсуса и научных исследований по изучению эффективности амисульприда при лечении шизофрении представлены в следующем виде.

Применение амисульприда при острых психотических эпизодах

Согласно мнению экспертов, благоприятный профиль безопасности амисульприда и его хорошая переносимость позволяют осуществлять начальное назначение препарата в полной адекватной дозе (800 мг) без предшествующего ее подбора. Больные обычно воспринимают амисульприд как препарат, начинающий действовать аналогично эталонным средствам (галоперидол), но проявляющий меньшие седативный эффект и экстрапирамидные побочные эффекты. Научные исследования свидетельствуют о том, что амисульприд так же эффективен, как и галоперидол в отношении улучшения позитивных симптомов, но значительно превышает эффективность галоперидола в отношении ослабления негативной симптоматики. При сравнении с другими антипсихотиками (риспиридон) амисульприд обладает приблизительно одинаковой эффективностью при лечении больных в стадии обострения. Однако при назначении амисульприда наблюдается тенденция к преобладанию положительного воздействия на нега-

тивную симптоматику по сравнению с риспиридоном, что является важным клиническим преимуществом [10]. Амисульприд показал себя как более эффективный препарат при лечении тревожно – депрессивных проявлений по сравнению с галоперидолом и флупентиксолом [10].

По сравнению с традиционными антипсихотиками амисульприд вызывал явно меньше экстрапирамидных побочных эффектов [11,12]. Риск развития экстрапирамидных побочных эффектов у амисульприда лежит между таковыми для оланзапина, кветиапина и сертиндола с одной стороны и рисперидона – с другой.

Одним из важных аспектов, оцениваемых в ходе клинических испытаний психотропных препаратов, является скорость развития эффекта препарата, что обеспечивает удовлетворительный комплаенс. При назначении амисульприда терапевтический эффект наблюдался достоверно быстрее, чем у больных, получавших галоперидол [10]. Во время краткосрочной фазы динамического наблюдения (в течение 3–х месяцев после начала острого эпизода) лечение амисульпридом продолжают в той же самой дозе, которая используется для коррекции острых симптомов в связи с малой частотой возникновения побочных явлений. Возможно постепенное снижение дозы, например, с 1200 до 800 мг или с 800 до 600 мг [9].

Применение амисульприда на неманифестных этапах процесса

Представления о самостоятельности дименсиональных психопатологических образований при шизофрении изменяют и терапевтическую стратегию. Моноцелевая стратегия терапии, направленная в основном на купирование позитивной психопатологической симптоматики, меняется на многоцелевую стратегию терапии с воздействием не только на позитивные симптомы шизофрении, но также и на негативные, аффективные, когнитивные и личностных расстройства. Такая стратегия терапии подразумевает помимо антипсихотической купирующей терапии еще курсовую и профилактическую терапию шизофрении.

А. Б. Смулевич [7] в отличие от других авторов, представляющих продромальные проявления процесса, ремиссии и резидуальные состояния в качестве психопатологически однородных состояний, рассматривает эти состояния как гетерогенные. Относительно подвижным клиническим структурам, подверженным риску аутохтонных сдвигов и экзацербаций (продромальные состояния, ремиссии), противостоят резидуальные состояния, видоизменение которых возможно лишь в узких рамках и, как правило, при условии неблагоприятных внешних воздействий.

В продромальном периоде шизофрении, длительность которого колеблется в широком диапазоне и составляет от 2 до 5 лет, неманифестные психопатологические образования включают наряду с рудиментарными позитивными расстройствами (отдельные бредовые идеи, нарушения восприятия, признаки дезорганизации процесса мышления) и негативную симптоматику, приобретающую доминирующее положение.

Клиническая систематика ремиссий при шизофрении строится на соотношении негативных и позитивных расстройств и включает ремиссии с негативными изменениями и ремиссии с резидуальными позитивными расстройствами. По мнению большинства авторов, ремиссии с негативными изменениями – стенический, апатический и псевдопсихопатические типы, составляют 75 % всех ремиссий, в то время как на долю ремиссий с резидуальными позитивными расстройствами – аффективными, ипохондрическими, бредовыми, приходится 17,8 % [7].

При таком понимании неманифестных проявлений шизофрении антипсихотические препараты, применяемые для поддерживающей терапии, должны воздействовать как на депрессивную, позитивную, так и на негативную симптоматику.

При выборе препаратов для купирования острого психотического эпизода важно учитывать необходимость проведения последующей поддерживающей терапии. В соответствии

с консенсусом при лечении шизофрении назначение амисульприда в начальной стадии улучшает долгосрочный прогноз заболевания. На поддерживающей стадии терапии нежелательно применение классических нейролептиков во избежание отказа от лечения и снижения вероятности развития поздней дискинезии. После многолетней практики французские психиатры считают разумным назначать амисульприд в пределах от 100 до 300 мг/сут. Однако при выявлении позитивных симптомов рекомендуются более высокие дозы (400–600 мг/сут) [9]. По мнению авторов стандартизированного изучения амисульприда, препарат не только обладает способностью нивелировать негативные симптомы шизофрении, но и воздействует на первичные негативные симптомы шизофрении, что делает его препаратом первого выбора при лечении дебютных проявлений этого заболевания [10].

Амисульприд оказался эффективным средством поддерживающей терапии, при его назначении с целью профилактики отмечается уменьшение частоты обострений заболевания. Амисульприд является также незаменимым антипсихотическим средством при лечении хронической шизофрении, в этих случаях оптимальная суточная доза препарата составляет 100 мг [10].

Степень соблюдения предписаний врача (комплаенс) является решающим моментом вероятности возникновения рецидива, который наносит невосполнимый ущерб состоянию больного. Доказано наличие достоверной зависимости между уровнем соблюдения больным предписаний врача и показателем повторных госпитализаций. Повторная госпитализация по причине несоблюдения режима или неадекватной реакции больного на лечение требует значительных экономических затрат. Результаты нескольких проведенных фармакоэкономических исследований свидетельствуют о большей эффективности и меньшей стоимости длительного применения атипичных антипсихотических средств по сравнению с традиционными нейролептиками [11].

Таким образом, международный опыт клинического применения амисульприда и стандартизованные клинические испытания препарата свидетельствуют о его высокой эффективности в лечении больных шизофренией на всех стадиях заболевания в дозах, подобранных в зависимости от характера преобладающих симптомов. Он обладает широким спектром активности и позволяет проводить лечение пациента в режиме монотерапии. Хорошая переносимость препарата и незначительность побочных эффектов позволяет рекомендовать амисульприд для стратегического психофармакологического лечения шизофрении. Уникальные фармакологические характеристики амисульприда делают его препаратом первого выбора для лечения всех форм шизофрении.

Литература

1. Дубницкая Э. Б., Мазаева Н. А. Шизофрения и расстройства шизофренического спектра. Вклад А. В. Снежневского в развитие учения о шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.6, № 2, 2004. (www. Consilium medicum).

2. Schneider K. (Шнайдер К.) Клиническая психопатология / Пер. с нем. 14–е неизменное издание. – К.: Сфера, 1999. – 236 с.

3. Смулевич А. Б. Психопатология и клиника депрессий, развивающихся при шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.5, № 5, 2003. (www. Consilium medicum).

4. Аведисова А. С. Шизофрения и когнитивный дефицит // Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.3, № 6., 2001. (www. Consilium medicum).

5. Marder S. R., Meibach R. C. // Am. J.Psychiatry. – 1994. – P.25–35.

6. Corrigan P. W., Toomey R. // Schizophr. Bull. –1995. – V.21. – P.395–403.

7. Смулевич А. Б., Дубницкая Э. Б. Психопатология и терапия шизофрении на неманифестных этапах процесса // Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.7, № 4, 2005. (www. Consilium medicum).

8. Раевский К. С. Современные нейролептики: взаимодействие с системами нейротрансмиттеров мозга // Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.2, № 5, 2000. (www. Consilium medicum).

9. Консенсус по практическому применению атипичного антипсихотика амисульприда при лечении шизофрении (расширенный реферат) / Lecrubier Y., Azorin M., Bottai T. et al. // Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.6, № 2, 2004. (www. Consilium medicum).

10. Moller H. J. Эффективность амисульприда при лечении шизофрении. Обзор литературы (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.6, № 3, 2004. (www. Consilium medicum).

11. Naber D., Arlt J., Lambert M. Амисульпирид как эффективное и безопасное средство, применяемое в качестве препарата выбора при длительном лечении больных шизофренией (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.6, № 5, 2004. (www. Consilium medicum).

12. Амисульприд, оригинальный антипсихотик: метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований (расширенный реферат) / W. Leucht, G. Pitschel-Walz, R. Engel, W. Kissling // Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.7, №, 2005. (www. Consilium medicum).

2.3. Диагностика и лечение маниакальных состояний у больных с аффективными психозами (Обзор)

О. Г. Сыропятов, Н. А.Дзеружинская

Понятие «маниакально – депрессивный психоз» впервые предложил Э. Крепелин (1896). Он объединил этим понятием психозы с типичной и атипичной картиной мании и меланхолии. Следует сказать, что еще до Э. Крепелина существовали описания психозов с циркулярным течением. Так, А. Фалре (1853–1884) говорил о «циркулярном психозе», Боярже (1853) называл это заболевание «психозом двух разновидностей», а русский психиатр Ф. Е. Рыбаков трактовал эти расстройства как «циклофрению».

Описывая понятие «маниакально – депрессивный психоз» Э. Крепелин, тем самым, подчеркивал наличие циркулярности в течение заболевания, но при этом допускалось, что эти психозы могут быть как биполярными, так и монополярными. Для Э. Крепелина особое значение приобрела смена маниакального и депрессивного приступов или, что еще более значительно, сосуществование в рамках одного приступа обоих аффективных расстройств в виде «смешанного» аффективного приступа.

Таким образом, для диагностики маниакально – депрессивного психоза стало насущным изучение семиологии аффективной патологии. Следует отметить, что большая доля исследований посвящена изучению депрессивных расстройств, тогда как изучению маниакальных состояний посвящено значительно меньше работ. Это связано с большей частотой именно депрессивных расстройств, тогда как больные с манией, а особенно с гипоманией, реже обращаются за психиатрической помощью.

В классической психиатрии принято выделять маниакальную триаду, характеризующуюся повышенным настроением, ускорением ассоциативных процессов и чрезмерным стремлением к деятельности. Однако отдельные компоненты маниакальной триады могут быть выражены неравномерно, что предопределяет выделение простых и сложных маниакальных синдромов [1].

Если в картине мании преобладает веселость, а ускорение мышления и стремление к деятельности выражены нерезко, то в таких случаях говорят о непродуктивной или веселой мании. Если ускорение ассоциативного процесса у больных достигает степени бессвязности, а стремление к деятельности беспорядочно и хаотично, то говорят о спутанной мании. Преобладание в картине мании раздражительности, гневливости, придирчивости свидетельствует о гневливой мании.

Сложные маниакальные синдромы сопровождаются развитием расстройств более глубоких регистров поражения психической деятельности, выходящих за рамки облигатных симптомов мании. Выделяют следующие сложные маниакальные синдромы: бредовые маниакальные состояния, маниакальные состояния с дурашливостью, маниакальные состояния с развитием острого чувственного бреда, маниакальные состояния с развитием онейроидно – кататонических расстройств.

В соответствии с современной номенклатурой психических и поведенческих расстройств маниакальные состояния наблюдаются в структуре не только аффективных и шизоаффективных заболеваний, но и при других патологических состояниях.

А. С. Тиганов, Г. П. Пантелеева, О. П. Вертоградова и др. [3] сопоставили диагностические критерии МКБ-10 и традиционной отечественной классификации следующим образом.

1. Монополярному депрессивному типу аффективного психоза соответствует в МКБ-1 – «Рекуррентное депрессивное расстройство» F33+F33.9.

2. Монополярному маниакальному типу аффективного психоза соответствует рубрика МКБ-10 «Другие биполярные аффективные эпизоды (рекуррентные маниакальные эпизоды)» F31.9+F39.

3. Биполярному типу аффективного психоза с преобладанием депрессивных расстройств в МКБ-10 соответствует «Биполярное аффективное расстройство, другие биполярные аффективные расстройства (биполярное расстройство, тип II), депрессивный эпизод» F31+F31.8+F32.3.

4. Биполярному типу аффективного психоза с преобладанием маниакальных расстройств в МКБ-10 соответствует «Биполярное аффективное расстройство, маниакальный эпизод» F31+F30.

5. Отчетливо биполярному типу аффективного психоза в МКБ-10 соответствуют рубрики «Биполярное аффективное расстройство, маниакальный и депрессивный эпизоды» F31+F30+F32.

В американской психиатрической классификации DSM-IV [2] выделяются следующие виды биполярных аффективных расстройств:

1. Биполярное расстройство I типа. Симптомы соответствуют критериям маниакального либо смешанного эпизода и обычно настолько выражены, что требуется госпитализация. Может наблюдаться большой депрессивный или гипоманиакальный эпизод.

2. Биполярное расстройство II типа. У пациента наблюдается не менее одного большого депрессивного эпизода и не менее одного гипоманиакального, но не маниакального эпизода.

3. Биполярное расстройство с быстрым чередованием эпизодов. Чередующиеся маниакальные и депрессивные эпизоды с промежутком 48–72 ч. Биполярное расстройство со смешанными или быстро сменяющими друг друга эпизодами носит более тяжелый хронический характер, чем биполярное расстройство без чередования эпизодов.

4. Мания у подростков. Признаки маниакального синдрома, проявляющиеся в виде злоупотребления психоактивными веществами, алкоголизма, антисоциального поведения.

5. Циклотимическое расстройство. Менее тяжелое, чем биполярное расстройство, с чередующимися периодами гипомании и умеренно выраженной депрессии. Хроническое состояние без психотических явлений. Симптомы должны наблюдаться на протяжении не менее 2–х лет.

В классификации МКБ-10 «Циклотимия» F34.0 находится вне рамок биполярного аффективного расстройства и относится к группе «Хронических (аффективных) расстройств настроения» F34.

Кроме I и II типов биполярного аффективного расстройства выделяется III тип расстройства, при котором гипомания ассоциируется с приемом антидепрессантов и также депрессии на фоне гипертимического темперамента или наличием биполярного аффективного расстройства в семейном анамнезе.

Таким образом, при диагностике маниакального состояния следует учитывать структуру психопатологических проявлений маниакального синдрома (простой или сложный синдром), тяжесть клинических проявлений (гипомания или мания), особенности течения аффективных расстройств. Точная диагностика маниакального состояния предопределяет последующую терапевтическую стратегию.

Основные препараты для лечения маниакальных состояний

В течении трех десятилетий основным препаратом для лечения рекуррентных аффективных расстройств был литий (соли лития: карбонат, глюконат, сульфат, хлорид, цитрат, оксибутират, пролонгированные препараты). Основной механизм действия солей лития заключается в увеличении обратного захвата свободного норадреналина пресинаптическими адренергиче-

скими окончаниями в ЦНС и антисеротониновым влиянием. Действуя как антагонист натрия и вытесняя его из клеток, литий вмешивается в процесс переноса моновалентных катионов через клеточную мембрану. Эффективность лития была установлена в пределах терапевтического диапазона уровня концентрации препарата в крови. Однако у значительной части больных при лечении литием наблюдалась недостаточная терапевтическая эффективность при выраженной непереносимости препарата – 75 % больных, принимающих это средство, испытывали побочные явления со стороны почек, желудочно – кишечного тракта, тиреоидной или нервной системы. Выявилось, что литий обладает слишком узким терапевтическим индексом и многочисленными побочными свойствами, которые ограничивают возможности его широкого применения, особенно при длительной поддерживающей терапии [4].

В сравнении с антипсихотическими препаратами, которые применялись до введения препаратов лития в клиническую практику, литий признан более эффективным средством. Вместе с тем, в некоторых случаях антипсихотические препараты являются единственно приемлемыми из-за несоблюдения больным режима приема лекарств. Интересно отметить, что низкие дозы галоперидола при лечении больных шизоаффективными расстройствами также эффективны, как и высокие дозы этого препарата [5].

В последние годы появились данные об особенностях антиманиакального действия новых антипсихотических средств – клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина.

Среди препаратов с перспективным применением при фазнопротекающих аффективных и шизоаффективных психозах следует отметить антиконвульсанты. Первым антиконвульсантом, который стал применяться в этих случаях, является карбомазепин, и более новые препараты – производные вальпроевой кислоты.

Объяснение механизма действия антиконвульсантов противоречивы. Предполагается, что нормотимическим эффектом обладают препараты, способные оказывать **воздействие на нескольких уровнях психической регуляции** [6].

Наличие нормотимического эффекта у антиконвульсантов позволило распространить модель амигдалярного киндлинга на патогенез аффективных нарушений. Согласно данной модели, существование при аффективных психозах длительных, периодических, подпороговых раздражений приводит к истощению потенциала ГАМК – ергической системы. Нормотимический механизм действия связывается как с блокадой неспецифических раздражений мозговых структур, так и с ингибированием синаптических путей ГАМК – ингибирование трансаминаз в гиппокампе, базальных ганглиях и коре головного мозга.

Помимо этого механизма, нормотимики оказывают угнетающее воздействие на синаптическую передачу, влияя на киндлинг – процесс на другом уровне, например, на холинергическую и адренергическую системы.

По данным С. Н. Мосолова с соавт. [7], при фазнопротекающих психозах карбамазепин назначается в таблетках по 0,2 после еды. Наращивание дозы происходит постепенно по мере адаптации к препарату от 1–2 таблеток в первую неделю с последующим увеличением на 1 таблетку в неделю. Доза распределяется на 3–4 приема в день, большая доза принимается на ночь. Замедленный темп наращивания дозы карбамазепина связан с возникновением в первые дни лечения при резком повышении дозы временных побочных явлений в виде тошноты, сонливости, вялости, мышечной слабости, диплопии, дизартрии, головокружений, атаксических нарушений походки и координации движений. Карбамазепин назначается больным в период ремиссии или на этапе ее формирования после перенесенного приступа аффективной и шизоаффективной структуры. Оптимальную дозу в большинстве случаев удается установить через месяц лечения, обычно она варьирует от 0,6 до 1,0 г в сутки, реже – выше 1,4 г.

В процессе дальнейшего приема карбамазепина при недостаточной эффективности можно корректировать дозу. Показанием для коррекции дозировок служит появление у боль-

ных в ремиссии аффективных колебаний субклинического уровня, в виде гипоманий или субдепрессий.

Первые сообщения об положительном действии вальпроатов (ВПА) при лечении аффективных расстройств появились в 60–х годах. Первоначально ВПА применялись в сочетании с антипсихотическими препаратами для лечения острых маниакальных состояний. Отмечалось, что сочетанное применение нейролептиков и ВПА позволяло существенно снизить дозировку антипсихотических средств. Первым препаратом, из группы ВПА, зарегистрированным FDA в качестве средства для лечения маниакальной фазы при биполярном аффективном расстройстве был Дивалпроэкс натрия или Депакот® – препарат, состоящий из вальпроата натрия и вальпроевой кислоты. В ходе мультицентрового исследования с использованием двойного слепого метода и рандомизированным назначением терапии в сравнении с литием и плацебо был доказан эффект дивалпроэкса [8,9]. Из группы ВПА в клинической практике хорошо зарекомендовал себя Депакин (в 1 таблетке содержится 300 или 500 мг), который применяется дважды или трижды в день или депакин – хроно. Таблетки Депакин – хроно обеспечивают медленное высвобождение препарата. (1 таблетка Депакина Хроно 300 мг содержит 199,8 мг вальпроата натрия и 87 мг вальпроевой кислоты). Рекомендуется следующая дозировка Депакин Хроно. Начальная дозировка: 600–750 (10–20 мг/кг массы тела в сутки. Средняя суточная доза: 1000–2000 мг (20–30 мг/кг/сутки). Рутинный мониторинг концентрации вальпроата в плазме крови не требуется. Отмечена эффективность ВПА как у больных ранее положительно реагировавшиеся на литий, так и у больных, которые были резистентны к лечению литием, что указывает на более широкий терапевтический спектр ВПА. Механизм действия ВПА окончательно не выяснен. Полагают, что вальпроаты способствуют повышению концентрации в ЦНС гамма – аминомаслянной кислоты, ингибируя фермент ГАМК – трансферазу.

Из других противосудорожных препаратов, применяемых в качестве нормотимиков, имеется опыт в отношении Ламотриджина, который самостоятельно или в сочетании с другими противосудорожными средствами обладает быстрым и продолжительным стабилизирующим настроение действием [10]. При использовании сочетания ламотриджина и вальпроата натрия, дозу первого препарата следует снижать наполовину.

Отдельные сообщения, свидетельствующие об определенном стабилизирующем настроение действии габапентина при терапевтически резистентном биполярном расстройстве с сочетанными фазами.

Бензодиазепины также назначаются при маниях в сочетании с литием. Наиболее часто применяется лоразепам и клоназепам в связи с быстрым воздействием на симптоматику. Главным преимуществом назначение бензодиазепинов является купирование некоторых вторичных признаков обострения, например бессонницы, ажитации, панического состояния и других проявлений тревоги. Относительными противопоказаниями для применения бензодиазепинов являются следующие: злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами, парадоксальная реакция на бензодиазепины и повышенная чувствительность к ним, закрытоугольная глаукома, беременность. Средние суточные дозы лоразепама для лечения мании составляют 12–13 мг, а обычные дозы клоназепама от 2 до 16 мг/сут [4].

Принципы лечения маниакальных расстройств

Принципы лечения сходны для всех форм маниакальных расстройств. Лечение должно носить комплексный характер и включать в себя медикаментозные и немедикаментозные методы. В зависимости от тяжести мании и особенностей ее течения выбор условий терапии определяется состоянием пациента. Эффективность медикаментозной терапии повышается при присоединении к биологическому лечению психотерапии и социальной работы. Терапия

маниакальных расстройств складывается из трех этапов: купирующего, стабилизирующего и профилактического.

А. Терапия острой фазы маниакального расстройства

Наличие клинических симптомов мании и расстройств поведения свидетельствуют о необходимости психиатрического консультирования. Целью лечения острой фазы маниакального расстройства является достижение ремиссии. Критерии ремиссии при аффективных расстройствах являются: 1) отсутствие симптомов психического расстройства; 2) восстановление социально – психологических функций. Перед началом терапии маниакального расстройства требуется:

– оценить угрозу пациента для себя или окружающих в целях выбора места лечения (амбулаторно или стационарно);

– выбрать адекватный состоянию пацианта стабилизатор настроения;

– выбрать дополнительные способы лечения в зависимости от симптоматики расстройства (биологическую, социальную и психотерапию);

– оценить риск развития побочных эффектов и наметить программу мониторинга за состоянием пациента (например, контроль за уровнем лития в плазме; уровень пролактина и т. п.).

При выборе лекарственного средства следует ориентироваться на основную и дополнительную психопатологическую симптоматику.

По современным представлениям и рекомендациям международных экспертов на этапе купирующей терапии препаратами выбора при маниакальных (гипоманиакальных) эпизодах являются стабилизаторы настроения. При психотических проявлениях требуется назначение антипсихотического препарата. В таблице 1 приведены стратегии лечения маниакальных расстройств в зависимости от особенностей симптоматики.

Таблица 1. Стратегии лечения маниакальных состояний

Клинические проявления	Первая линия выбора	Вторая линия выбора
Гипомания	Только стабилизатор настроения	Стабилизатор настроения + бензодиазепины
Мания	Только стабилизатор настроения или стабилизатор настроения + бензодиазепины	Стабилизатор настроения + антипсихотик
Смешанная или дисфорическая мания	Только стабилизатор настроения	Стабилизатор настроения + бензодиазепины или стабилизатор настроения + антипсихотик
Психотическая мания	Стабилизатор настроения + антипсихотик	Стабилизатор настроения + антипсихотик + бензодиазепины

Выбор стабилизатора настроения

Выбор препарата среди стабилизаторов настроения проводится между солями лития (карбонат лития, оксибутират лития), карбамазепином и вальпроатами (конвульсофин, орфирил, депакин). Применение ламотриджина (ламиктала) при маниакальных состояниях еще недостаточно изучено. По мнению международных экспертов выбор стабилизатора настроения при первом маниакальном эпизоде проводится следующим образом (табл. 2). Отмечено, что Депакин Хроно уменьшает тяжесть мании не менее эффективно, чем Литий и обеспечивает хороший ответ на терапию [12].

Состояния смешанной мании рассматриваются как наиболее устойчивые к терапии. Данная форма биполярных расстройств плохо поддается терапии литием. Установлено, что пре-

параты лития эффективны лишь у 30–40 % больных со смешанными состояниями. Депакин Хроно у пациентов со смешанной манией оказался значительно эффективнее лития.

Другой важной проблемой для лечения являются аффективные состояния с частой сменой фаз – четыре и более эпизодов биполярного расстройства в год. У 72–82 % больных с этими состояниями препараты лития оказываются мало эффективными. В исследованиях, проведенном среди больных с биполярным расстройством с частой сменой фаз, Депакин Хроно полностью купировал симптомы заболевания у 80 % пациентов со смешанной манией. При классической мании с частой сменой фаз применение Депакин Хроно привело к полному избавлению от симптомов у 74 % больных.

Таблица 2. Стратегия вибора стабилизатора настроения в зависимости от особенностей маниакального состояния

Клинические проявления	Первая линия выбора	Вторая линия выбора
Гипомания	Литий или Депакин Хроно	Карбамазепин
Мания	Литий или Депакин Хроно	Карбамазепин
Смешанная или дисфорическая мания	Депакин Хроно или литий	Карбамазепин
Психотическая мания	Депакин Хроно или литий	Карбамазепин

При назначении стабилизаторов настроения учитываются противопоказания к их применению, представленные в таблице 3.

Таблица 3. Противопоказания к назначению стабилизаторов настроения

Препарат	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Литий	1. Заболевания почек со снижением их функций (пиелонефрит, гломерулонефрит и др.)	1. Зоб (эутиреоидный и гипотиреоидный), микседема 2. Бессолевая диета 3. Помутнение хрусталика (старческая катаракта) 4. Остеопороз 5. Заболевания с высокой температурой и обильным потоотделением. 6. Первые 3 месяца беременности и период лактации (50% вещества проникает в молоко)
Карбамазепин	1. Атрио-вентрикулярная блокада и другие нарушения ритма сердца. 2. Повышенная чувствительность к карбамазепину или к трициклическим антидепрессантам. 3. Назначение ИМАО. 4. Тяжелые заболевания почек с нарушением функции.	1. Повышение внутриглазного давления (глаукома). 2. Сердечно-сосудистая недостаточность. 3. Почечная и печеночная недостаточность. 4. Пожилой возраст. 5. Заболевания крови с угнетением кроветворения. 6. Аденома предстательной железы. 7. Первые 3 месяца беременности и период лактации (30-60% вещества в крови проникает в молоко).
Вальпроаты	1. Повышенная чувствительность к препарату. 2. Тяжелые заболевания печени со снижением функции (острые и хронические гепатиты и др.) 3. Геморрагический диатез.	1. Сердечно-сосудистая недостаточность. 2. Почечная и печеночная недостаточность. 3. Заболевания крови, сопровождающиеся тромбоцитопенией. 4. Первые 3 месяца беременности и период лактации (1-10% вещества проникает в молоко).
Ламотриджин	1. Повышенная чувствительность к препарату.	1. Беременность. 2. Лактация (информация недостаточная).

Выбор антипсихотического средства при маниях

Выбор антипсихотического средства зависит от клинических проявлений мании (табл. 4). Большинство экспертов отдает предпочтение оланзапину и рисперидону, как лекарственным средствам первой линии в качестве комбинированного лечения психотической мании,

эйфорической мании и смешаных состояний. К эффективным антипсихотическим средствам относят также кветиапин и зипразидон.

Таблица 4. Выбор антипсихотического средства в зависимости от типа мании

Тип мании	Первая линия выбора	Вторая линия выбора
Гипомания	**Не рекомендуется**	Оланзапин или рисперидон при необходимости назначения антипсихотика.
Мания, дисфорическая мания и смешанная мания.	Оланзапин Рисперидон	Высоко или средне потенцированные конвенциональные антипсихотики. Кветиапин
Психотическая мания	Оланзапин. Высокопотенцированныеконвенциональные антипсихотики. Рисперидон	Среднепотнецированные конвенциональные антипсихотики. Кветиапин.

При выборе антипсихотика необходимо оценивать, помимо клинических показаний, признаки, указывающие на противопоказания для их назначения. В таблице 5 приведены факторы, влияющие на выбор антипсихотического средства.

Таблица 5. Выбор антипсихотических препаратов (АПП) в случаях отягощенного анамнеза

Признаки	Рекомендованные АПП	АПП, применение которых ограничено
1	2	3
Лейкопения, агранулоцитоз	Рисперидон	Противопоказаны клозапин и карбамазепин.
Пролактин зависимые опухоли	Клозапин, оланзапин, кветиапин, зипразидон	Конвенциональные антипсихотики, рисперидон, сульпирид, амисульприд
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Амисульприд, сульпирид, галоперидол, рисперидон	Клозапин, тиоридазин
Удлинение интервала QT на ЭКГ		Галоперидол, тиоридазин, сертиндол, пимозид, зипразидон
Недостаточность коры надпочечников	Амисульприд, клопиксол, флуфеназин, галоперидол, перфеназин, сульпирид	Хлорпромазин, клозапин, хлорпротиксен, тиоридазин
Заболевания печени	Амисульприд, сульпирид, хлорпротиксен, галоперидол, флупентиксол,	Фенотиазин
Диабет, нарушения липидного обмена	Галоперидол, рисперидон, сертиндол, зипразидон	Хлорпромазин, клозапин, оланзапин, флупентиксол
Глаукома, миастения, гипертрофия простаты	Галоперидол, рисперидон, зипразидон, флуфеназин	Левомепромазин, хлорпротиксен, клозапин, тиоридазин, клопиксол
Органическое поражение ЦНС	Галоперидол, кветиапин	Фенотиазин, хлорпротиксен, флупентиксол, зуклопентиксол
Кататония	АПП II поколения	

Кроме основных средств, применяемых для лечения маниакальных состояний, используются дополнительные средства. В таблице 6 приведены дополнительные виды лекарственной терапии, применяемые при различных маниакальных состояниях.

Таблица 6. Терапевтические цели и способы дополнительной терапии маниакальных состояний

Клинические особенности	Терапевтические цели	Первая линия выбора	Вторая линия выбора
Психотическая мания	Контроль за психотической симптоматикой, восстановление сна, седация	Добавить к стабилизатору настроения высоко или средне-потенцированный антипсихотик и бензодиазепины для усиления седации	Для дополнительной седации использовать низкопотенцированный антипсихотик (например, хлорпромазин)
Тяжелая мания без психотических симптомов	Восстановление сна и седация	Добавить к стабилизатору настроения бензодиазепины	Добавить к стабилизатору настроения антипсихотик и бензодиазепины
Гипомания	Восстановление	Добавить к стабилизатору	Добавить высоко или сре-
	сна и седация	настроения бензодиазепины	дне потенцированный антипсихотик

При отсутствии клинического результата при лечении мании в течение 2 недель рекомендуется перевести пациента на другой стабилизатор настроения. При лечении препаратами лития рекомендуется назначение вальпроатов, а при лечении вальпроатами – препаратов лития. При неэффективности стабилизаторов настроения используют дополнительно антипсихотические средства, бензодиазепины.

При неэффективности лечения маниакального состояния комбинацией стабилизатора настроения и антипсихотика в течение 10 дней, рекомендуется сменить сначала антипсихотик, а затем использовать такие способы лечения, как ЭСТ.

В таблице 7 приведены альтернативные варианты лечения резистентних маниакальных состояний.

Б. Терапия мании в стадии стабилизации психического состояния

При переходе к этой стадии терапии маниакального состояния необходимо повторно оценить состояние пациента для выявления резидуальной симптоматики. Целью лечения является стабилизация ремиссии. Если психопатологическая симптоматика отсутствует в течение шести месяцев, то это свидетельствует о полном прекращении маникального приступа. Этот факт подтверждается после полной отмены терапии.

Таблица 7. Альтернативне варианты лечения резистентних маниакальных состояний

Выбор	Характеристика
Дополнительная терапия	Комбинация бензодиазепина и антипсихотика при необходимости достижения седации Добавление антипсихотика с более высоким потенциалом седации (хлорпромазин). Использование депо-нейролептика при отсутствии противопоказаний
Электросудорожная терапия	ЭСТ одинаково эффективна как при маниакальной, так и депрессивной фазах заболевания. ЭСТ – необходимая альтернатива при состояниях угрожающих жизни и непереносимости антиконвульсантов или антипсихотиков.
Использование атипичных антипсихотиков	Клозапин рекомендуется использовать как первую альтернативу после двух неудачных попыток использования конвенциональных нейролептиков (комбинация клозапина с литием или вальпроатами, но не с карбамазепином из-за угрозы развития агранулоцитоза). Рисперидон – вторая альтернатива клозапину. Использование других антипсихотических средств требует дальнейшего изучения.
Другие подходы	Использование нових средств (габапентина, топирамата), блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин, нимодипин), холиномиметиков (лецитин), омега-3 жирних кислот, адренергических антагонистов.

Этап стабилизирующей терапии должен продолжаться не менее двойного срока самого маниакального эпизода, то есть 4–6 месяцев. Поддерживающая терапия проводится тем препаратом, на котором был достигнут эффект при лечении острой фазы мании (вальпроат, литий или комбинация вальпроата и лития).

Терапевтическая стратегия при появлении мании во время поддерживающей терапии представлена в таблице 8.

Таблица 8. Терапевтическая стратегия при обострении мании во время поддерживающей терапии

Текущая терапия	Первая линия выбора	Вторая линия выбора
1	2	3
Литий, низкие дозы	Увеличение дозы лития	Увеличение дозы лития или добавление другого стабилизатора настроения (ВПА)
Литий, высокие дозы	Добавить другой стабилизатор настроения или применить дополнительные методы терапии	
ВПА (Депакин Хроно), низкие дозы	Увеличить дозу ВПА	Увеличить дозу ВПА или добавить другой стабилизатор настроения
ВПА (Депакин Хроно), высокие дозы	Добавить другой стабилизатор настроения или дополнительные способы лечения.	
Литий и ВПА в максимально переносимой дозе	Добавить другой стабилизатор настроения или использовать дополнительные методы лечения	
Карбамазепин	Увеличить дозу карбамазепина	Увеличить дозу карбамазепина и/или дать другой стабилизатор настроения, или продолжить прием карбамазепина в той же дозировке, но добавить дополнительные методы терапии
Ламотриджин	Добавить иной стабилизатор настроения	Увеличить дозу и/или дать другой стабилизатор настроения, или применить дополнительную терапию.

Выбор стабилизатора настроения для замены при обострении маниакального состояния представлен в таблице 9.

Таблица 9. Выбор стабилизатора настроения при обострении маниакального состояния

Текущая терапия	Первая линия выбора	Вторая линия выбора
Литий	ВПА (Депакин Хроно) Карбамазепин	
ВПА	Литий	Карбамазепин
Литий+ВПА (Депакин Хроно)	Карбамазепин	Габапентин
Карбамазепин	Литий, ВПА	
Ламотриджин	Литий, ВПА (Депакин Хроно)	Карбамазепин
Габапентин	Литий, ВПА (Депакин Хроно)	Карбамазепин

В. Лечение маникального состояния в стадии поддерживающей терапии

Целью данного этапа терапии является профилактика возможного обострения заболевания в будущем, долечивание резидуальной симптоматики и улучшение социально – психологического функционирования пациента в полном объеме (AHCPR 1993; American Psychiatric Association 2000). Этап профилактической терапии может длиться от 6 до 12 месяцев.

Чаще всего на этапе поддерживающей терапии рекомендуется применение стабилизаторов настроения. Антипсихотическое средство рекомендуется отменять после завершения лечения острой фазы маниакального эпизода. Лишь у некоторых пациентов с коморбидными маниакальными расстройствами оправдано использование в стадии поддерживающей терапии антипсихотического средства. Препаратами выбора в этих случаях являются атипичные антипсихотики – оланзапин, рисперидон, кветиапин. Литий имеет преимущество по сравнению с плацебо в предупреждении рецидива заболевания у тех больных, которые хорошо переносят препараты лития. Терапию следует продолжать как можно дольше, но не менее 1–2 лет. Вместе с тем, имеются данные, что у больных с положительной реакцией на литий его отмена провоцирует наступление фазовых состояний и рецидив заболевания. Таким образом, у больных наступает зависимость от терапии.

При лечении маниакального состояния следует учитывать клиническую психопатологическую структуру расстройства, сопутствующую психическую и соматическую патологию, тип течения и стадию заболевания. Терапевтическая стратегия маниакальных расстройств строится в соответствии с концепцией этапного лечения: а) лечение острого маниакального эпизода; б) лечение на стадии стабилизации состояния и в) поддерживающее/противорецидивное лечение. Препаратами первого выбора при лечении маниакальных состояний в большинстве случав являются стабилизаторы настроения, среди которых наиболее универсальными свойствами обладают вальпроаты. Препаратом выбора среди которых является Депакин Хроно.

Литература

1. Блейхер В. М., Крук И. В. Толковый словарь психиатрических терминов / Под ред. канд. мед. наук С. Н. Бокова. – Воронеж: Изд. НПО «МОДЭК», 1995. – 640 с.

2. Клиническая психиатрия: пер. с англ. Доп. // гл. ред. Т. Б. Дмитриева. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 505 с.

3. Тиганов А. С., Пантелеева Г. П., Вертоградова О. П. и др. Систематика и диагностические критерии эндогенных психозов в свете Международной статистической классификации болезней – десятый пересмотр (МКБ-10) // Журн. невропатол. и психиатр. – 1997. – Т.97, № 10. – С.4–10.

4. Принципы и практика психофармакотерапии: Пер. с англ. С. А. Малярова / Ф. Дж. Яничак, Дж. М. Дэвис, Ш. Х. Прескорн, Ф. Дж. Айд мл. – К.: Ника_Центр, 1999. – 728 с.

5. Janicak P. G., Javaid J. I., Sharma R. P., Leach A., Dowd S., Davis J. M. Randomly assigned haldol plasma levels for acute psychosis. New Research Program and Abstracts AFA Annual meeting, Philadelphia, PA, May 21–26, 1994. – P.125 (#267).

6. Мосолов С. Н., Кузавкова М. В. Вторичная фармакопрофилактика рецидивов фазнопротекающих эндогенных психозов. // Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. проф. С. Н. Мосолова. – М.: Изд БИНОМ, 2002. – С.331–344.

7. Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., Кузавкова М. В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазнопротекающих эндогенных психозах (сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития) // Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994. – С.72–128.

8. Brown R. U. S. Experience with valproate in manic-depressive illness: A multicenter trial. // J. Clin. Psychiat. – 1989. V.50, № 3. – P. 13–16.

9. Bowden C. L., Brugger A. M., Swann A. C., et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. // JAMA – 1994. —Vol. 271, № 12. – P. 918–924.

10. Ahmed M., Morriss R. Assessment and Management of Rapid-Cycling Bipolar Affective Disorder.// Advances in Psychiatric Treatment. – 1997. – Vol. 3, Issue 6, Nov. – P. 367–373.

11. MacQueen G. M., Trevor Young L. Bipolar II Disorder: Symptoms, Course, and Response to Treatment // Psychiatric Services – 2001. – Vol. 52, № 3. – P.358–361.

12. Sachs G. S. et al. The Expert Consensus Guideline Series. Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. Postgrad. Med. Special Report 2000 (April). – P. 1–104.

2.4. Алгоритм диагностики и терапия небредовой ипохондрии

О. Г. Сыропятов, Н. А.Дзеружинская, Г. В.Оседло, Е. И.Аладышева

Небредовая ипохондрия представляет собой серьезную диагностическую и терапевтическую проблему для врачей интернистов. По данным международных исследований, только 10 % пациентов с психическими расстройствами попадает в поле зрения психиатров, остальные же лечатся у интернистов или остаются без помощи [1]. Становится очевидным, что традиционные психиатрические исследования, основанные на нерепрезентативной выборке (тяжелые психические расстройства) и международная классификация не соответствуют потребностям общей медицины.

Под ипохондрией понимается чрезмерное, не имеющее реальных оснований внимание к своему здоровью, озабоченность даже незначительным недомоганием или убежденность в наличии тяжелой болезни, нарушений в телесной сфере или уродства. Небредовая ипохондрия является одним из трудных для диагностики и лечения состояний в общей медицинской практике, поскольку этиология и формы клинических проявлений ипохондрии многообразны. При диагностике ипохондрии следует придерживаться определенного алгоритма.

Нами предлагаются следующие этапы диагностики ипохондрии:

I. Отграничение небредовой ипохондрии от бредовой. Бредовая ипохондрия должна включать признаки бреда по K. Jaspers: 1) субъективная убежденность больного в правильности своих умозаключений (о наличии какой-либо болезни); 2) невозможность коррекции бреда с помощью опыта и вытекающих из него выводов; 3) несоответствие субъективных убеждений объективной реальности [2].

II. Отграничение небредовой ипохондрии от вторичного ипохондрического бреда при депрессии. В одних случаях депрессивный больной непоколебимо убежден, что у него конкретное неизлечимое заболевание (ипохондрическая бредовая депрессия); в других появляются бредовые убеждение в деструкции внутренних органов (депрессия с нигилистическим бредом).

III. Разграничение процессуальной (шизофренической) и непроцессуальной (невротической, неврозоподобной) ипохондрии. Следует отметить, что при процессуальной небредовой ипохондрии отмечаются характерные для шизофрении нарушения мышления и изменения личности, т. е. специфическая негативная симптоматика, и соответствующая динамика заболевания, указывающая на патологический процесс [3].

IV. Определение ведущего симптома в симптомокомплексе небредовой ипохондрии. В клинической психиатрии [4] выделены следующие ипохондрические симптомокомплексы.

1) Ипохондрия навязчивая – синдром, определяющийся постоянными сомнениями, навязчивой боязнью заболеть неизлечимой болезнью. К навязчивовой ипохондрии относятся нозофобии ипохондрического содержания: кардио-, канцеро-, сифило-, СПИДофобии, опасения какой-либо редкой или нераспознанной инфекции. Психические нарушения, определяющие навязчивую ипохондрию, чаще всего возникают при наличии конституционального предрасположения (невропатической конституции с вегетативной стигматизацией). Ипохондрия навязчивая описывается некоторыми авторами в рамках ипохондрического невроза [5].

2) Синдром ипохондрии истерической (истероипохондрия) характеризуется яркостью, многообразием и лабильностью ипохондрических расстройств, их зависимостью от эмоций больного, вызванных теми или иными ситуационными, часто ятрогенными, влияниями.

3) Ипохондрия сверхценная. При этом варианте ипохондрии отмечается стойкая фиксация больных на патологических ощущениях с нарастанием односторонней активности, направ-

ленной на устранение своих «страданий» и приобретающей все более неадекватный характер. Начальные проявления иногда возникают на почве реальных фактов. В последующем мысли о физическом недуге и его причинах становятся доминирующими, оттесняя на второй план остальные заботы и интересы, а отношение больных к имеющимся расстройствам приобретает сверхценный характер. К подобным расстройствам относится синдром Мюнхаузена – нозофилия с драматизированным предъявлением жалоб на интенсивные болевые ощущения, приводящих к необоснованным оперативным вмешательствам.

4) Ипохондрия ограниченная («circumscripta»), как и «ипохондрический моносимптоматический психоз», относится к малоизученным психопатологическим феноменам. При этом варианте наблюдаются не только сенестопатии, но и сложный комплекс патологических проявлений, ограничивающихся, однако, нарушением функций одного органа. Характерна стойкая фиксация на патологических ощущениях, сочетающаяся с активной деятельностью по их преодолению. Актуальность диагностики этого вида ипохондрии обусловлена тем, что больные с circumscripta длительное время подвергаются обследованиям и лечению в медицинских учреждениях общего профиля и редко направляются к психиатру [6].

5) Ипохондрия ригидная (по А. Б. Смулевичу) – стойкая фиксация на медицинских процедурах, скрупулезно – педантичное следование врачебным рекомендациям, формирование особого щадящего режима, приводящего к нарушениям социальной адаптации.

6) Синдром расстройств личности по ипохондрическому типу. Основными характерологическими чертами ипохондрической личности являются пассивный аутизм и эгоцентризм, комбинация аффективных расстройств с возбудимым, раздражительным, боязливым и печальным аффектом. В генезе этих расстройств лежат соматическая ослабленность, астенизация, угнетенность влечений, культивирование «щадящего образа жизни» родителями или воспитателями. В силу соматической ослабленности на протяжении всей жизни они не склонны к какому-либо физическому напряжению или тренировке. В результате формируется ипохондрическое бегство в болезнь [7].

7) Развитие личности ипохондрическое возникает при ослаблении связи затяжного невроза с психотравмирующей ситуацией, усложнении психопатологической структуры на позднем этапе заболевания, отрыве болезненной симптоматики от психогении при частых обострениях или затяжных ипохондрических реакциях. В формировании невротического развития личности выделяются три этапа: начальный, структурирование ипохондрического синдрома и собственно невротическое развитие личности [8]. А. С.Бобров [9] в рамках патологического развития ипохондрической личности выделяет такие варианты: чисто ипохондрический, истеро – ипохондрический, паранойяльно – ипохондрический с синдромом внутренней зоопатии.

В современных типологиях психопатий (МКБ-10) ипохондрические личности не представлены, а их описание растворяется в категории «ипохондрические расстройства» рубрики F45 «Соматоформные расстройства». Вместе с тем, клиника ипохондрических состояний требует тщательной дифференциальной диагностики с выделением ведущего синдрома и сопутствующих психопатологических расстройств для формирования терапевтической стратегии.

Для дифференцированной терапии ипохондрических расстройств В. Я. Гиндикин [4] рекомендует оценить уровень ипохондрических расстройств (невротический, сверхценный, психотический), их клинические характеристики (преимущественные симптомы, преимущественные синдромы, преимущественные заболевания), а затем определить какой специалист должен лечить данное расстройство, преимущественные условия и виды лечения. На наш взгляд предложенный подход требует дальнейшего усовершенствования и развития.

Для целей дифференциальной диагностики и лечения рассматриваемых состояний одномерная классификация недостаточна. При ипохондрических расстройствах мы рекомендуем использовать многоосевую классификацию, которая представлена следующим образом.

А) Актульная психопатологическая симптоматика ипохондрических расстройств (I ось):

1) психотический уровень (шизофрения, шизоаффективное расстройство, бредовая форма аффективного расстройства – критерии исключения по МКБ-10);

2) сверхценный уровень (сверхценные ипохондрические идеи – облигатные симптомы; сенестопатии, сенестоалгии – факультативные симптомы);

3) невротический уровень (невротическая ипохондрия – облигатный симптом, факультативные симптомы: астенический, обсессивный, истерический, субдепрессивный, и парастезии, психалгии, сенестоалгии);

4) пароксизмальная ипохондрия – ипохондрический раптус.

Б) Расстройства личности (II ось):

1) ипохондрия ригидная, «ипохондрия здоровья»;

2) расстройство личности: а) ипохондрические расстройства являются основными; б) ипохондрические расстройства являются факультативными;

3) развитие личности ипохондрическое (синдромы фобически – ипохондрический, дистимико – ипохондрический, истеро – ипохондрический, паранойяльно – ипохондрический).

Поскольку ипохондрия является психическим расстройством, распространенным преимущественно среди пациентов общей медицинской практики, ее лечением неизбежно занимаются интернисты. Это касается, прежде всего, невротической ипохондрии. Следует отдельно рассматривать биологическое лечение и психотерапию. Биологическое лечение соответствует естественно – научному образованию врача общей медицинской практики и доступно для понимания. В структуре невротических ипохондрических расстройств присутствуют патологические ощущения (парастезии, психалгии, сенестоалгии), патологические идеи (собственно ипохондрические мысли), патологическое настроения (субдепрессия). Поэтому препаратами выбора для их терапии являются лекарственные средства, влияющие на все перечисленные психические сферы. Примером таких препаратов является сульпирид (эглонил), сочетающий несильное антипсихотическое, тимоаналептическое, психостимулирующее и транквилизирующее действие, который назначается в этих случаях в малых дозах (по 50 мг 3 раза в сутки). Следует отметить, что рекомендованное в руководствах по психиатрии лечение – комбинация амитриптилина или миансерина с пимозидом менее предпочтительна из-за возможных побочных эффектов указанных препаратов [10]. При более выраженных ипохондрических расстройствах, приближающихся по своим клиническим проявлениям к процессуальным шизотипическим расстройствам, вместо сульпирида целесообразно использовать амисульприд (солиан) в дозах 400–200 мг в сутки, причем лечение следует назначать с большей дозы. Солиан (амисульприд) показан при лечении острых и хронических шизофренических нарушений, сопровождающихся выраженными позитивными (бред, галлюцинации, расстройства мышления) и негативными (аффективная тупость, отсутствие эмоциональности и уход от общения) симптомами. При острых психотических эпизодах рекомендуется применение доз амисульприда в диапазоне от 400 до 800 мг/сут. Показано, что при острых психотических состояниях он действует быстрее, чем типичный нейролептик галоперидол [11, 12]. Для пациентов с преобладанием негативной симптоматики рекомендуется назначение от 50 до 300 мг амисульприда в сутки. Подбор доз должен быть индивидуальным. В ходе кратковременных и длительных испытаний доказана относительная безопасность и низкая частота экстрапирамидных симптомов при применении малых доз амисульприда. В публикациях отмечено, что при лечении этим препаратом сокращаются сроки госпитализации и значительно улучшается качество жизни больных шизофренией [13]. В отличие от традиционных антипсихотических средств амисульприд влияет не только на позитивную симптоматику (сверхценная, субпаранойяльная ипохондрия и сенестопатии – сенестоалгии), но и на негативную симптоматику, может применяться

в случаях, когда диагноз процессуального заболевания является проблематичным из-за позднего появления дефицитарных симптомов.

Сверхценная и субпсихотическая ипохондрии требуют психиатрического лечения, которое может осуществляться в рамках консультативной психиатрии.

Биологическое лечение астено – ипохондрических и депрессивно – ипохондрических состояний может проводиться антидепрессантом тианептином (коаксилом), который обладает антистрессовым, рединамизирующим и антиастеническим свойствами.

Лечение личностных расстройств (II ось) является сложной задачей как для интерниста, так и для психиатра, ориентированного только на биологическое лечение. В соответствии с психоаналитической концепцией ипохондрический симптом представляется своего рода символом распада жизненно важных форм коммуникации и взаимодействия. Многое указывает на редуцированное самовосприятие и искажение эмоциональных отношений с внешним миром. Расшифровать ипохондрическое «послание» наилучшим образом удается через анализ нарушенных трансакций между индивидом и его семьей или его социальным окружением. Ипохондрия сигнализирует о страхе и отчаянии индивида, который использует свое тело в качестве защитного механизма, чтобы не признаваться в нарушенных отношениях с собой и окружением. Ипохондрик пользуется невербальным языком тела, чтобы скрыть свои настоящие потребности и глубоко коренящееся чувство одиночества. Ипохондрия характеризуется также паранойяльными компонентами. Все конфликты и проблемы проецируются ипохондриком на собственное тело, которое в свою очередь несет ответственность «за все плохое» [14]. Таким образом, целью переработки травматического опыта при психотерапии ипохондрических расстройств является, с одной стороны, редукция интенсивности частоты угнетающих воспоминаний, а с другой стороны, уменьшение возможных феноменов генерализации. Для устранения ситуативной генерализации хорошо зарекомендовали себя методы, напоминающие экспозиционную терапию [15].

Таким образом, на современном этапе развития клинической психиатрии проблема ипохондрических расстройств является сложной, многообразной и требующей дальнейшего изучения в рамках модели консультативной психиатрии.

Литература

1. Гольдберг Д., Хаксли П. Распространенные психические расстройства: Биосоциальная модель / Пер с англ. Д. Полтавца. – К.: Сфера, 1999. – 256 с.

2. K. Jaspers (Ясперс К.) Общая психопатология. Пер. с нем. – М.: Практика, 1997. – 1056 с.

3. Смулевич А. Б. Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния / АМН СССР. – М.: Медицина, 1987. – 240 с.

4. Гиндикин В. Я. Справочник: соматогенные и соматоформные психические расстройства (клиника, дифференциальная диагностика, лечение). – М.: Триада – Х, 2000. – 256 с.

5. Карвасарский Б. Д. Неврозы. – 2–е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 576 с.

6. Пэунеску – Подяну А. Трудные больные. Неопределенно выраженные, трудно объяснимые страдания. – Бухарест, 1974. – 328 с.

7. Саркисов С. А. Клиника ипохондрического развития // Журн. невропатол. и психиатр. – 1972. – Т.72, № 3. – С.446–450.

8. Семке В. Я., Судаков В. Н., Свердлов Л. С. Ипохондрические состояния в общесоматической практике. – Томск, 1991. – 104 с.

9. Бобров А. С. Затяжная непсихотическая ипохондрия в практике врачебно – трудовой экспертизы. – М.: Медицина, 1984. – 144 с.

10. Попов Ю. В., Вид В. Д. Современная клиническая психиатрия. – М.: Экспертное бюро – М., 1997. – 496 с.

11. Petissolo A., Krebs M. O., Olie J. P. Treatment of negative symptoms in schizophrenia by amisulpride // Encephale. – 1996. – May-June – Vol. 22 (3). – P. 215–219.

12. Onset of action in acute schizophrenia, amisulpride versus haloperidol / Turjanski S, Rein W. et al. // European Neuropsychopharmacology. – 1988. – Vol. 8 (Suppl. 2). – S. 220.

13. Saleem P., Ole J. P., Loo Ho Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: advantages of amisulpride // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2002. – Vol. 17. – P. 1–8.

14. Энциклопедия глубинной психологии / Том I. Зигмунд Фрейд: жизнь, работа, наследие. Пер. с нем. – М.: ЗАО МГ Менеджмент, 1998. – 800 с.

15. Клиническая психология / Под ред. М. Пере, У Баумана. – СПб.: Питер, 2002. – 1312 с.

2.5. Стратегия фармакологического лечения тревожных расстройств в общей медицинской практике (Лекция)

О. Г. Сыропятов, Н. А. Дзеружинская

Тревога, как и депрессия, представляет собой наиболее распространенное переживание. Эти эмоциональные состояния часто встречаются в жизни, и с ними более всего имеют дело врачи общей медицинской практики. В различные периоды истории медицины эти расстройства рассматривались и описывались как интернистами, так и неврологами и психиатрами. В последние годы интерес к этой группе психических расстройств значительно возрос. Прежде всего, это связано с лучшей диагностикой этих патологических состояний, а также с новыми возможностями терапии. Антидепрессанты нового поколения, в первую очередь селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), позволили более оптимистично относится к лечению таких пациентов в общей медицинской практике. Однако множество препаратов со сходным фармакологическим эффектом и механизмом действия затрудняют выбор наилучшего препарата для конкретного пациента. В этом случае важное значение имеют точная диагностика психического расстройства и соответствующее лечение препаратом с оптимальным терапевтическим действием при минимальных побочных эффектах.

Изучение явления тревожности представляется достаточно актуальным. Тревога представляет собой патологическое состояние, характеризующееся ощущением опасности и сопровождающееся соматическими симптомами. Предметная неопределенность феномена тревоги субъективно выражается в ощущении её мучительности, трудной переносимости. Тревогу следует дифференцировать от страха, который возникает в ответ на конкретную угрозу. Страх следует квалифицировать как патологическое состояние только в том случае, если он переживается в связи с объектами и ситуациями, обычно не вызывающими его [1]. Генерализованные тревожные расстройства имеют психопатологические и соматические симптомы. Психопатологические симптомы, это ощущение тревожного предчувствия, повторяющиеся тревожные мысли, нарушения концентрации внимания. Обычны «ночные кошмары» и неприятные сновидения (интрасомнические расстройства). Соматические симптомы включают желудочно – кишечные, респираторные, кардиоваскулярные и периферические нервно – мышечные расстройства. Соматические симптомы и признаки, определяющие клиническую картину, иногда столь значительны, что больные обращаются в первую очередь к интернистам и не подозревают у себя психического расстройства. Симптомы, относящиеся к желудочно – кишечному тракту, включают сухость во рту, затруднение при глотании, ощущение дискомфорта в эпигастральной области, чрезмерное количество кишечных газов вследствие аэрофагии, урчание в кишечнике и частый и/или жидкий стул. Типичные респираторные симптомы включают ощущение сдавления в груди, затруднение при вдохе (в противоположность экспираторному затруднению при астме), а также учащенное дыхание (гипервентиляция) и его последствия. Учащенное дыхание приводит к снижению концентрации двуокиси углерода в крови с характерными признаками в виде головокружения, шума в ушах, головной боли, ощущения дурноты и прекардиального дискомфорта. Кардиоваскулярные симптомы включают учащенное сердцебиение, ощущение дискомфорта или боли в области сердца, перебои в сердцебиении и пульсации в шее. Типичными симптомами, относящимися к мочеполовой системе, являются учащение и усиление позывов к мочеиспусканию, снижение либидо и отсутствие эрекции. У женщин могут быть жалобы на дисменорею. Периферические нервно – мышечные расстройства выражаются в напряжении мышц спины и сдавливающих головных болях. Диагностическим критерием расстройства в виде панических реакций являются спонтанные, эпизодические и интенсив-

ные периоды тревожности. Под «паникой» понимаются внезапные приступы сильной тревоги с выраженными соматическими симптомами и ощущением надвигающейся катастрофы [24].

Классификация тревожных расстройств и связанных с ними состояний по МКБ-10 включает следующие рубрики:

Тревожно – фобические расстройства
- Специфические (изолированные) фобии
- Социальные фобии
- Агорафобия

Другие тревожные расстройства
- Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога)
- Генерализованное тревожное расстройство
- Смешанное тревожное и депрессивное расстройство

Обсессивно – компульсивное расстройство

Реакция на тяжелый стресс и адаптационные расстройства
- Посттравматическое стрессовое расстройство

Указанные типы тревожно – фобических расстройств (ТФР) встречаются с различной частотой. По данным американских авторов, 10–20 % населения в течение жизни переносят один или более панических приступа [2]. Частота агорафобии – 6,7 %, изолированной фобии – 11,3 %, социальной фобии – 13,3 %. Частота обсессивно – компульсивных расстройств, по оценкам различных авторов, варьирует от 0,05 до 5,5 % [3].

Эпидемиологические исследования, проведенные А. Б. Смулевичем с соавт., позволили выделить три группы тревожно – фобических синдромов: 1) панические атаки – равномерно распределяются во всех контингентах больных и не обладают прогностическим значением в отношении тяжести заболевания и социальной дезадаптации; 2) изолированные фобии – накапливаются в контингенте пациентов психиатрического кабинета поликлиники и имеют благоприятное прогностическое значение, если не сочетаются с другими расстройствами; 3) агорафобия, обсессивно – компульсивные расстройства (ОКР) с преобладанием обсессий – накапливаются в контингентах больных ПНД и психиатрических больниц и являются факторами хронического течения с глубокой социальной дезадаптацией [3]. Как следует из проведенного исследования, «панические атаки» чаще встречаются в практике интернистов, чем психиатров, что определяет необходимость обучения врачей – интернистов диагностике и лечению этого вида патологических состояний.

Взаимоотношение тревоги с другими психопатологическими расстройствами понимается различно в классической и современной психиатрии. В классической психиатрии эти расстройства рассматриваются как сложные психопатологические синдромы, например, как «тревожная депрессия», тогда как в современной психиатрии эти сочетания расстройств расцениваются как «коморбидность». Среди тревожных депрессий наблюдаются как заторможенные, так и ажитированные депрессии. При заторможенных депрессиях тревога в значительной степени определяет картину, окрашивая и другие проявления депрессии. Тревога ощущается больными физически, что позволяет говорить о ее витальном характере. При тревожно – меланхолических депрессиях в картине состояния преобладает двигательное возбуждение в виде ажитации [4].Взаимосвязь тревожных и депрессивных симптомов представляет собой клиническую реальность. Эта взаимосвязь является главной психопатологической проблемой как в теоретическом, так и в клиническом или терапевтическом плане. Пытаясь разграничить или даже противопоставить друг другу эти две патологии, современные исследователи настойчиво указывают на эволюционность и взаимодействие этих состояний, часто сосуществующих у одного и того же индивидуума. По данным Венского исследования 1988 года только 14,4 % недепрессивных больных имеют приступы паники, тогда как 35,5 % депрессивных пациентов страдают острыми приступами тревоги [21].

Таким образом, вопрос о классификации и типологии тревоги в настоящее время представляется достаточно сложным и запутанным. Это следует уже из того, что в различных классификационно – диагностических системах приводятся отличные принципы построения систематики тревоги [5]. С точки зрения классической психиатрии диагноз, например, генерализованного тревожного расстройства вообще не имеет смысла, поскольку подобные состояния отражают динамику неврозов и психопатий [6]. А частое сочетание тревоги и депрессии имеет не только клинические, но и генетические основания. Как отмечает В. В. Калинин, при выраженной симптоматике разграничение депрессии и тревоги не вызывает затруднений, чего нельзя сказать об амбулаторных случаях. Поэтому наиболее частым диагнозом, отвечающим клинической реальности, у практических врачей является «смешанные тревожно – депрессивные состояния». Открытым остается вопрос о том, правомерно ли рассматривать обсессивные расстройства в рамках группы тревожных расстройств, как это предпринято в современных классификациях (МКБ-10 и DSM-IV).

Симтоматика депрессии и тревоги имеет общие черты и различия [7], которые необходимо учитывать при диагностике. Так общими являются:

• Нарушения сна

• Нарушения аппетита

• Неспецифические жалобы, касающиеся легочной, сердечной и желудочно – кишечной систем

• Трудности концентрации внимания

• Раздражительность

• Утомляемость, упадок сил.

В таблице 1 представлены признаки, позволяющие дифференцировать тревогу и депрессию.

Табл. 1. Дифференциация черт тревоги и депрессии

Черты, характерные для тревоги	Черты, характерные для депрессии
• Ранняя бессонница	• Ранние утренние пробуждения или гиперсомния
• Избегающее поведение	• Суточные колебания (ухудшения по утрам)
• Вегетативная гиперфункция	• Печальное, подавленное выражение лица
• Нарушения дыхания	• Заторможенная речь, замедление течения мыслей, отсроченное время реакции, застывание мимических движений и общей моторики тела
• Напряженное ожидание, ощущение угрозы	• Хроническая или рекуррентная ноющая боль (иначе не объяснимая)
• Тремор, дрожь	• Чувство печали, вины, безнадежности, малоценности, отчаяния
• Потливость, приливы жара или холода	• Потеря интереса к повседневной деятельности
• Слабость, дурнота, головокружение	• Ангедония
• Деперсонализация	• Трудности принятия решений
• Дереализация	• Мысли о смерти или о самоубийстве

Нейрохимические компоненты тревоги многообразны. В некоторых случаях развитие тревожных состояний обусловлено гиперфункцией центральной норадренергической системы, поскольку вещества, стимулирующие норадренергические центры ЦНС и, в особенности Locus ceruleus (голубое пятно), способны вызвать состояния тревоги. Роль ГАМК – ергической системы и бензодиазепиновых рецепторов определяется эффективностью терапии тревожных расстройств бензодиазепиновыми транквилизаторами. Полагают, что в формирование тревоги вовлечены места связывания бензодиазепиновых рецепторов I типа [21]. В результате анализа данных, полученных в области экспериментальной фармакологии, удалось выявить роль системы транспорта серотонина в развитии тревоги у человека. В то время как суще-

ствуют убедительные доказательства роли серотонина, роль таких биологически активных веществ, как кинуренин (КИН) и его метаболиты, глутамат, аспартат, гамма – аминомасляная кислота (ГАМК), холецистокинин (ХЦК) определены недостаточно [8]. Поэтому основные направления современных фармакологических исследований сконцентрированы на определении роли серотонинергической системы в патогенезе тревожных расстройств и в изучении свойств рецепторов к серотонину. Весьма вероятно, что возникновение состояния тревоги не является результатом дисфункции какой-либо одной нейротрансмиттерной системы, а представляет собой следствие общей дисрегуляции систем.

Обоснованная психофармакотерапия предполагает выделение клинических и биологических маркеров, однако вопрос об их выделении является делом будущего.

Лечение тревоги при состояниях, укладывающихся в дефиниции генерализованного тревожного расстройства, преимущественно проводится транквилизаторами бензодиазепиновой или иной структуры – азапироны (буспирон) [9]. Применение бензодиазепиновых транквилизаторов обусловлено их свойством редуцировать не только тревожные проявления, но и сопутствующие вегетативные нарушения, расстройства сна и некоторых других коморбидных патологических состояний [10]. Однако транквилизаторы лишены антидепрессивного свойства, что ограничивает их применение при тревожно – депрессивных состояниях. Надежды на использование альпразолама, сочетающего в себе свойства транквилизатора и антидепрессанта, не оправдались из-за возможных побочных эффектов, общих для всех транквилизаторов (зависимость и поведенческая токсичность при длительном приеме). У одной трети пациентов, страдающих паническими расстройствами и принимающих бензодиазепины, развивается лекарственная зависимость [11]. Применение антидепрессантов с меньшей вероятностью приводит к возникновению физической зависимости по сравнению с бензодиазепинами, при существовании риска развития симптомов отмены в случае внезапного прекращения приема препаратов. Механизм действия азаперонов (буспирон) зависит от их серотонинергического и агонистического действия на рецепторы типа 5–НТ. Показанием к терапевтическому применению буспирона является общая генерализованная тревога [22].

Применение бета – блокаторов приводит к фармакологическим эффектам, связанным с одной стороны, с блокирующим качеством вещества, а с другой – с повышением торможения, осуществляемым бета – адренергической системой над другими системами, как, например, альфа – адренергической, или парасимпатической, которые становятся доминирующими. Анксиолитические свойства бета – блокаторов были отмечены кардиологами, и в настоящее время они признаются эффективными при лечении пациентов, страдающих тревогой с выраженными соматическими проявлениями [22].

Создание антидепрессантов с селективными свойствами открыло новые перспективы в терапии тревожных расстройств. В экспериментальных исследованиях на животных, заслуживают внимания факты о том, что серотонин – вероятный посредник лишь поведенческого торможения при тревоге. Экспериментальные данные об участии серотонина, полученные на животных, нередко противоположны наблюдениям в клинике. Неодинакова роль отдельных серотониновых рецепторов при тревоге и депрессии. Стимуляция серотониновых 1А – рецепторов сопровождается анксиолитическим эффектом, а стимуляция серотониновых 2А – рецепторов относится к основным эффектам трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [8]. Место локализации серотониновых рецепторов, регулирующих уровень тревоги, неизвестно. Однако получены результаты, показывающие, что серотонинергические рецепторы, берущие начало в ядре ствола мозга, оказывают тормозное действие на нейрональную активность некоторых структур, причастных к генерации тревоги [5].

Результаты метаанализа данных исследований по применению СИОЗС, имипрамина и альпрозалама свидетельствуют о превосходстве СИОЗС над имипрамином и альпрозоламом в

отношении облегчения панических приступов даже в случае применения высоких доз бензодиазепинов при панических расстройствах [12].

Преимуществом альпрозолама по сравнению с СИОЗС является быстрое начало терапевтического действия, а СИОЗС обладают широким спектром эффективности при тревожных и депрессивных расстройствах.

Оптимальный выбор препарата из числа СИОЗС определяется характером психического расстройства, коморбидностью, терапевтической эффективностью и спектром побочных действий препаратов. Поскольку большинство случаев тревожных расстройств встречается в общей медицинской практике, большое значение приобретает выявление специфических предикторов эффективности различных препаратов при лечении этого вида патологии [13, 14].

Как отмечено выше, СИОЗС представляют собой оптимальное средство выбора в отношении прекращения панических проявлений и купирования депрессивной симптоматики в сочетании с хорошей переносимостью, что позволяет обеспечить соблюдение пациентом режима приема и необходимой дозы препарата на протяжении длительного периода, обеспечивая тем самым комплаенс и успех терапии [15].

Хотя все СИОЗС обладают общими свойствами, в клинической практике они обладают различной эффективностью и спектром побочных эффектов [23]. В ряду СИОЗС пароксетин является самым мощным и одним из наиболее специфических блокаторов обратного захвата серотонина. Результаты многочисленных зарубежных исследований показывают, что пароксетин высокоэффективен при лечении большой депрессии и связанной с ней симптоматики такой, как тревога, идеаторная и моторная заторможенность, нарушения сна [16]. По данным С. Н. Мосолова с соавт., пароксетин обладает отчетливым тимоаналептическим, анксиолитическим и активизирующим эффектом, то есть является антидепрессантом сбалансированного действия. Особенно важной представляется возможность его эффективного применения при лечении умеренной и тяжелой депрессии, в том числе и в условиях стационара. Хорошая переносимость препарата, преходящий характер нежелательных явлений, их незначительная выраженность, а также высокая комплаентность являются его важными преимуществами при лечении больных [17]. Механизм действия пароксетина основан на его способности избирательно блокировать обратный захват серотонина пресинаптической мембраной. Установлено, что пароксетин блокирует более 80 % рецепторов, ответственных за транспорт серотонина. Влияние препарата на мускариновые, альфа– и бета – адренорецепторы незначительно, что определяет слабую выраженность холинолитических, кардиоваскулярных и седативных побочных эффектов. Фармакокинетические особенности препарата – длительность периода полувыведения от 16 до 21 часа дает возможность назначать препарат 1 раз в сутки, что особенно важно для амбулаторных больных. Препарат метаболизируется в печени, при этом в отличие от других СИОЗС, активные метаболиты отсутствуют. При подборе дозы следует учитывать, что доза пароксетина 10 мг/сут не отличается от плацебо, тогда как доза 20 мг/сут оказывает значительное клиническое действие [20].

Препарат показал себя одним из наиболее эффективных средств для лечения тревожных расстройств и является первым из СИОЗС, который разрешен во всем мире к применению при терапии панического расстройства [16]. В исследовании Е. Г. Костюковой [18], отмечено, что при лечении Паксилом отмечается редукция частоты панических атак. Панические атаки полностью прекратились у 45 % больных, у 30 % больных их частота уменьшилась более чем на 50 %, у 6 % – частота атак уменьшилась, хотя и не достигла 50 % уровня. Таким образом, выраженный эффект терапии по этому показателю наблюдался у 75 % пациентов. В исследовании M. H Pollack., R. Zaninelli, A. Goddard с соавт. [19] доказана высокая эффективность пароксетина в лечении генерализованного тревожного расстройства. Доля случаев прекращения лечения вследствие возникновения побочных эффектов оказалась ниже, чем при приеме

буспирона или венлафаксина. Отмечено, что доза пароксетина 20 мг/сутки может быть эффективной для большинства больных с генерализованным тревожным расстройством.

В ряде работ отмечено, что пароксетин существенно редуцирует фобическую симптоматику, которая является наиболее резистентной к терапии и определяет выраженность социальной дезадаптации [16, 18].

Рекомендуемые дозы пароксетина при лечении различных видов тревожных расстройств могут варьировать. Начальная доза может составлять 20 мг/сут. При паническом расстройстве оптимальной считается доза 40 мг/сут. При лечении обсессивно – компульсивного расстройства используются дозы от 20 до 60 мг/сут [18].

Таким образом, пациенты с тревожными расстройствами могут обращаться как к врачам общей медицинской практики, так и психиатрам, в зависимости от клинической структуры, коморбидности и длительности существования этих расстройств. Из современных психофармакологических препаратов более действенными и способствующими комплаенсу являются препараты из группы СИОЗС. Наиболее мощным и эффективным препаратом из этой группы представляется пароксетин, который следует рекомендовать как врачам общей практики, так и психиатрам в качестве препарата первого выбора для лечения тревожных и коморбидных тревожно – депрессивных расстройств.

Литература

1. Клиническая психиатрия: пер. с англ. доп. // гл. ред. Т. Б. Дмитриева – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 505 с.

2. Попов Ю. В., Вид В. Д. Современная клиническая психиатрия – М.: Экспертное бюро – М, 1997. – 496 с.

3. Смулевич А. Б., Ротштейн В. Г., Козырев В. Н. и др. К эпидемиологической характеристике больных с тревожно – фобическими расстройствами // Тревога и обсессии: /под ред. А. Б. Смулевича – М.: РАМН – НЦПЗ, 1998. – С.54–65.

4. Тиганов А. С. Эндогенные депрессии: вопросы классификации и систематики // Депрессии и коморбидные расстройства: / под ред. А. Б. Смулевича – М.: РАМН – НЦПЗ, 1997. – С. 12–26.

5. Калинин В. В. Современная фармакотерапия тревожных состояний // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. проф. С. Н. Мосолова. – М.: ЗАО «Изд. БИНОМ», 2002. – С. 409–431.

6. Карвасарский Б. Д. Неврозы. – 2–е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 576 с.

7. Диагностика и лечение тревожных расстройств (Руководство для врачей) / Общая ред. Т. Дж. Мак Глинна, Г. Л. Меткалфа. Пер с англ. – © 1989 by American Psychiatric Press, Inc. – 119 с.

8. Лапин И. П. Нейрохимическая мозаика тревоги и индивидуализация психофармакотерапии // Тревога и обсессии: / под ред. А. Б. Смулевича – М.: РАМН – НЦПЗ, 1998. – С. 12–20.

9. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПБ.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.

10. Смулевич А. Б., Дробижев М. Ю., Иванов С. В. Транквилизаторы – производные бензодиазепина в психиатрии и общей медицине. – М.: Медиа Сфера, 1999. – 64 с.

11. Ballenger J. C. Medication discontinuation in panic disorder // J. Clin. Psychiatry. – 1992. – Vol. 53 (Suppl. 3) – P. 26–31.

12. Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis // Int. Clin. Psychopharmacol. – 1995. – № 10. – P. 45–49.

13. Derogatis L. R. Anxiety and Depressive Disorders in Medical Patients. – Kalamazoo: The Upjohn Company, 1988. – 48 p.

14. Калинин В. В., Максимова М. А. Современные представления о феноменологии, патогенезе и терапии тревожных состояний // Соц. и клин. психиатрия. – 1993. – № 2. – С. 128–142.

15. Каспер З., Резингер Е. Панические расстройства: значение препаратов группы бензодиазепинов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина // European Neuropsychopharmacology. – 2001. – № 11. – P. 307–321. (Пер. с англ.). www.elsevier.com/locate/euroneuro

16. Литвинцев С. В., Резник А. М., Арбузов А. Л., Миронычев Г. Н. Пароксетин (Паксил): применение в клинической практике (обзор литратуры) // Военно – медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С.35–39.

17. Мосолов С. Н., Смулевич А. Б., Григорьевских В. С. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата паксил (пароксетин) при лечении умеренной и тяжелой депрессии // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. проф. С. Н. Мосолова. – М.: ЗАО «Изд. БИНОМ», 2002. – С. 266–277.

18. Костюкова Е. Г. Паксил – поливалнтность клинического действия // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т.1, № 1. (Приложение № 1). – 5 с.

19. Pollack M. H., Zaninelli R., Goddard A. // J. Clin. Psychiatry 2001 (May), 62 (5): 350–357. (Пер. с англ.) Пароксетин в лечении генерализованного тревожного расстройства: результаты плацебо – контролирумого исследования с гибкой дозировкой препарата (сокращенное изложение) // Медицина світу. – 2002. – Т. XII, № 6 (Червень). – 12 с.

20. Паксил: product monograph. – М.: SmithKline Beecham Pharmaceuticals. – 1999. – 76 с.

21. Шиньон Ж. М. Эпидемиология и основные принципы терапии тревожных расстройств // Синапс – 1991. – № 1. – С. 15–30.

22. Шиньон Ж. М. Теории, эпидемиология и основные принципы терапии тревожных расстройств // Синапс – 1991. – № 2. – С. 12–31.

23. Stahl S. M. Using Secondary Binding Properties to Select a Not So Selective Serotonin Reuptake Inhibitor // J. Clin Psychiatry. – 1998. – Vol. 59, № 12. – P. 642–643.

24. Гельдер М., Гэт Д., Мейо Р. Оксфордское руководство по психиатрии. В 2–х томах. Т. 1. Пер. с англ. – К.: Сфера, 1997. – 299 с.

2.6 Дифференциальная диагностика и лечение пациентов с нарушениями пищевого поведения (Лекция)

О. Г. Сыропятов, Н. А. Дзеружинская

По данным многочисленных эпидемиологическим исследованиям в экономически развитых странах мира прослеживается отчетливая тенденция к увеличению числа больных расстройствами пищевого поведения и депрессией. Группой риска являются старшие подростки и молодые женщины.

Аффективные расстройства при нарушениях пищевого поведения наблюдаются более чем у 50 % пациентов с этими расстройствами [1]. Вопрос о взаимоотношении и взаимообусловленности нарушений пищевого поведения и аффективной патологии является предметом непрекращающейся научной дискуссии. Причем, следует учитывать то обстоятельство, что нарушения пищевого поведения могут сопутствовать аффективной патологии или аффективные расстройства сопутствуют нарушениям пищевого поведения.

Несмотря на широкую распространенность коморбидной аффективной и поведенческой патологии феноменология, клиника и лечение этих больных изучены недостаточно. Трудности заключаются в недостаточной систематике этих расстройств. В одних случаях, при преобладании аффективной патологии, собственно нарушения пищевого поведения рассматриваются как признак этого расстройства, в других, происходит игнорирование психопатологической симптоматики, а больные лечатся у врачей интернистов. Концепция консультативной психиатрии в рамках психосоматической медицины позволяет более интегрировано и эффективно подходить к диагностике и лечению этих расстройств.

Принадлежность нарушений пищевого поведения к психосоматической медицине не подлежит сомнению ни в практическом, ни в теоретическом смысле. Во – первых, больные с нарушениями пищевого поведения крайне редко обращаются за медицинской помощью, а если обращаются, то в первую очередь к врачам – интернистам. Во – вторых, для этих больных свойственна такая личностная черта, как алекситимия. В – третьих, психические нарушения у этих больных более всего затрагивают поведение и не оцениваются как сфера компетенции психиатра. В – четвертых, представления о биологической природе расстройств пищевого поведения, требуют проведения лечения психофармакологическими средствами или психотерапией.

Основными разновидностями расстройств пищевого поведения являются нервная анорексия и нервная булимия. Формализованные описания этих расстройств впервые были представлены в американской классификации DSM-III (современная версия DSM-IV), которая адаптирована и международной классификацией болезней МКБ-10. Аффективные расстройства в этих классификациях рассматриваются отдельно и являются критериями исключения, однако аффективные расстройства и нарушения пищевого поведения тесно переплетаются в реальных клинических случаях и требуют более тщательной дифференцировки в интересах пациента.

Формализованные диагностические критерии нервной анорексии по DSM-IV включают следующие признаки:

А. Отказ поддержать массу тела на уровне, который считается минимальной нормой для данного возраста и роста.

Б. Выраженная боязнь увеличения массы тела или ожирения, даже при истощении.

В. Нарушение восприятия своей фигуры или массы своего тела, преувеличенное внимание к своей фигуре или к своему телу или отрицание того, что масса тела снижена.

Г. Аменорея у женщин с установившейся менструальной функцией, т. е. отсутствие подряд, по меньшей мере, 3 менструальных циклов.

Уточните тип расстройства:

Ограниченный тип нервной анорексии. Во время эпизода нервной анорексии у пациента не бывает приступов переедания, он не применяет средств для очищения кишечника или диуретиков.

Нервная анорексия с приступами переедания и искусственным опорожнением кишечника.

Формализованные критерии диагностики нервной булимии впервые были представлены в DSM-III. В DSM-III нервная булимия была отграничена от нервной анорексии и выделена в качестве самостоятельного психического расстройства. В DSM-IV критерии нервной булимии были уточнены. Для диагностики нервной булимии были предложены следующие признаки: 1) повторяющиеся приступы переедания; 2) наличие не менее трех из пяти признаков: а) потребление во время приступа высококалорийной, легко проглатываемой пищи; б) стремление скрывать приступы переедания; в) завершение приступа абдоминальными болями, сном, сомоиндуцированной рвотой; г) постоянные попытки снижения веса голоданием, самоиндуцированной рвотой, использованием мочегонных и слабительных; д) частые колебания веса в пределах десяти фунтов, связанные с чередованием переедания и диеты; 3) осознание ненормальности пищевого поведения и страх потери контроля при еде; 4) депрессивное настроение и депрессивные идеи, связанные с перееданием; 5) приступы переедания не связаны с нервной анорексией или каким-либо соматическим заболеванием.

Уточненные типы расстройства:

Нервная булимия с удалением пищи.

Нервная булимия без удаления пищи.

Теоретическое изучение проблемы [1,2,3] и собственная клиническая практика, опирающаяся на классическую отечественную парадигму психиатрии, позволяют выделить следующие клинические варианты коморбидных аффективных расстройства и нарушений пищевого поведения (НПП):

1) Анорексия при эндогенной типичной депрессии (депрессивная девитализация).
2) НПП при соматизированной депрессии (аноректический вариант).
3) НПП при соматизированной депрессии (булимический вариант).
4) НПП при сезонных аффективных расстройствах.
5) Эмоциогенное пищевое поведение:
6) Компульсивное пищевое поведение;
7) Синдром ночной еды
8) Нервная анорексия как самостоятельное заболевание.
9) Препубертатная нервная анорексия.
10) Нервная анорексия в структуре истерического (конверсионного) невроза.
11) Нервная анорексия при вялотекущей шизофрении.
12) Нервная анорексия при приступообразно – прогредиентной шизофрении.
13) Нервная булимия.

Анорексия при эндогенной типичной депрессии (депрессивная девитализация) развивается на фоне витальной депрессии. Витальная депрессия в клинике аффективных расстройств непсихотического уровня обычно определяется стертыми проявлениями меланхолии с беспричинным пессимизмом, унынием подавленностью. В клинической картине выявляются подчиненные суточному ритму проявления позитивной аффективности: тоска, тревога, чувство вины [4]. Анорексия при типичной депрессии имеет отличительные особенности: при отсутствии аппетита пища становится безвкусной, а прием пищи не сопровождается удовольствием (ангедония). Степень снижения аппетита прямо коррелирует с выраженностью депрес-

сии и отражается в таком показателе, как снижение массы тела. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что при незначительно выраженной депрессии анорексия может сменяться булимией, с поиском пищи, которая обычно приносит удовольствие. Это обычно вечернее время, когда все признаки депрессии уменьшаются. При углублении выраженности депрессии «викарная» булимия сменяется на «тотальную» анорексию.

При **атипичной депрессии,** обусловленных по современным представлениям, алекситимией, больные не осознают аффективных нарушений и, прежде всего, обращаются к врачам – интернистам. Не получая адекватной их состоянию помощи эти пациенты дрейфуют от специалиста к специалисту или занимаются самолечением. При внимательном и активном расспросе у пациентов выявляются грусть, уныние, безразличие и отгороженность от окружающих с чрезмерной фиксацией на патологических ощущениях или проблеме здоровья.

Аноректический вариант атипичной (маскированной) депрессии характеризуется утренней тошнотой, отсутствием аппетита, отвращением к пище, снижением массы тела и запорами. Значительный удельный вес в структуре аноректического варианта депрессии занимали астенические расстройства: раздражительность, повышенная истощаемость, эмоциональная лабильность. Деперсонализационные анестетические расстройства ограничивались ангедонией. В содержании депрессивных идей малоценности доминировали переживания, связанные с недовольством своей внешностью.

Булимический вариант атипичной депрессии нередко сочетается с нарушениями сна [3]. Нарушения сна в этих случаях являются весьма чувствительным маркером депрессивного состояния. Это могут быть как пресомнические, интрасомнические и постсомнические расстройства. Ранние пробуждения, отсутствие чувства сна и утренняя вялость, оцениваются врачами как расстройства сна, а не депрессия, что предопределяет неправильное лечение.

Диагноз **сезонного аффективного расстройства** (САР) устанавливается сравнительно редко. Специфика этого вида депрессивных расстройств отражается в его названии. Все клинические проявления болезни развиваются в темное время года и редуцируются при увеличении светлого времени. Клиника этого расстройства выражается в легкой или умеренной депрессии в виде подавленности, апатии, чувства усталости, снижения активности, удлинение продолжительности сна, синдром предменструального напряжения у женщин. Расстройства пищевого поведения при САР выражается в булимии, которая приводит к повышению массы тела. Патогенез САР связан с серотонинергической системой. В темное время года в эпифизе увеличивается выработка мелатонина, одновременно с этим снижается уровень гонадотропинов и серотонина. Основную патогенетическую роль играет снижение синтеза и обмена серотонина, именно с недостаточностью серотонина в ЦНС связывают появляющиеся депрессию, булимию, увеличение массы тела.

Эмоциогенное пищевое поведение диагностируется в тех случаях, когда мотивацией для приема пищи является не голод, а состояние эмоционального дискомфорта, выражающееся в скуке, удрученности, одиночестве, тревожности, обиде. Эпидемиологические исследования выявляют эти расстройства у 1/3 популяции и у 2/3 тучных женщин. Эмоциогенное пищевое поведение проявляется в двух формах. В виде компульсивного пищевого поведения и в виде синдрома ночной еды.

Синдром компульсивного пищевого поведения характеризуется приемом больших количеств пищи в дискретный период времени, не превышающий 2–х часов. При этом больной съедает значительно большее количество пищи, чем для него характерно, и у него возникает чувство потери контроля над приемом пищи, т. е. он не может остановить его по собственному желанию. Прием пищи осуществляется с жадностью и небрежностью. Пищи тщательно не пережевывается, а еда не сопровождается чувством удовольствия и прекращается с появлением неприятных ощущений переполнения желудка. Подобные эпизоды переедания обычно происходят в одиночестве и сопровождаются подавленным настроением и чувством вины. В

отличие от нервной булимии у пациентов отсутствует компенсаторное поведение в виде приема слабительных и мочегонных средств, изнурительных физических упражнений и искусственно вызываемой рвоты.

Синдром ночной еды представлен триадой симптомов: вечерняя или ночная булимия, инсомния, утренняя анорексия.

В основе эмоциогенного пищевого поведения лежит дисфункция серотонинергических систем мозга, а ряд пищевых продуктов служат своеобразным «лекарством от депрессии». При эмоциогенном пищевом поведении пациенты предпочитают высокоуглеводную легко усваиваемую пищу. Повышенное поступление углеводов приводит последовательно к гипергликемии и гиперинсулинемии. При гиперинсулинемии изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера к аминокислотам, и он становится избирательно проницаем для триптофана. В результате чего в ЦНС повышается содержание триптофана. Триптофан является предшественником серотонина, поэтому вслед за увеличением в ЦНС триптофана увеличивается синтез серотонина. Таким образом, прием пищи может служить своеобразным модулятором уровня серотонина в ЦНС. Увеличение синтеза и обмена серотонина сопровождается чувством насыщения и эмоционального комфорта. Эмоциогенное пищевое поведение еще A. Stuncard в 1953 г. Отмечено, что если эмоциогенное пищевое поведение представлено у тучных людей, то назначение им низкокалорийной диеты может привести к развитию так называемой «диетической депрессии». Эта депрессия является основной причиной отказа тучных пациентов от попыток снижения веса. Диагностика депрессии и соответствующее лечение СИОЗС помогают продолжить лечение ожирения [3].

Препубертатная нервная анорексия наиболее часто развивается у девочек и отличается от анорексии более поздних возрастных периодов меньшей полиморфностью клинической картины и более благоприятным течением и прогнозом.

Нервная анорексия в структуре истерического (конверсионного) невроза развивается на фоне стойко зафиксировавшей рвотной реакции как разновидности истерических форм реагирования. У пациентов с истерическими и астеническими чертами характера отказ от еды может не быть связан с мыслями о коррекции «излишней полноты», а обусловлен страхом перед рвотой, ставшей привычной формой реагирования. Синдром нервной анорексии в этих случаях не получает полного клинического развития.

Нервная анорексия при вялотекущей шизофрении исчерпывается симптоматикой «верхних регистров» по А. В. Снежневскому. Ведущими в клинической картине являются особенности пищевого поведения, навязчивости, сенестопатически – ипохондрические переживания, выраженные психопатоподобные нарушения, аффективные расстройства с преобладанием вялой депрессии, а также изменения личности, свойственные больным шизофренией. Эндогенная этиология этого вида нервной анорексии проявлялась в особенностях клинической симптоматики. Мысли об излишней полноте сопровождаются идеями отношения и бредовой дисморфоманией. Больным кажется, что на их полноту окружающие обращают внимание, высмеивают и осуждают их «недостаток». Выявляется неправильная интерпретация больными случайных фраз, понимание в них смысла, имеющего отношение к их внешности. Идеи отношения определяют поведение больных и ограничивают их социальные контакты. В ряде случаев у больных отмечается склонность к бесплодному рассуждательству и выработка системы самоусовершенствования. В систему самоусовершенствования входило и ограничение в еде, прием гормональных, слабительных и аноректических средств. Попытки коррекции поведения со стороны родителей приводили к конфликтам и взаимному отчуждению. Дисморфоманические расстройства могут расширяться за счет присоединения идей физического недостатка другой тематики. Кроме того, синдром дисморфомании может усложняться обсессивно – компульсивными расстройствами и явлениями деперсонализации – дереализации. С развитием болезни на более поздних ее стадиях появляются сенестопатически – ипо-

хондрические расстройства с фиксацией внимания на отправлениях желудочно – кишечного тракта. Наряду с этим отмечается нарастание дефицитарной симптоматики в виде отчуждения от близких, сужения круга интересов с псевдоактивностью, диссоциацией поведения в виде «изящности фигуры» и неряшливости. После значительного похудания «рвотное поведение» больных теряло связь с дисморфоманией и приводило к своеобразной эйфории от рвотной процедуры. Рвота нередко завершается промыванием желудка с использованием зонда, что сближает «рвотную процедуру» с ритуалами. Вмешательство родственников или медицинского персонала в ограничение «рвотной процедуры» приводят к агрессивности и тревоге. Больные становились семейными тиранами. Все подчиняли своему образу жизни. Это патологическое пищевое поведение постепенно приобретает характер самостоятельного психопатологического расстройства влечений: напряженное ожидание – тревога – беспокойство при невозможности вызвать рвоту – чувство удовлетворения при ее вызывании – булимия, утрачивающего связь дисморфоманией [2].

Сенестопатически – ипохондрические переживания также претерпевают свойственную шизофрении динамику. Сенестопатии приближаются к висцеральным галлюцинациям, а ипохондрические идеи становятся из сверхценных бредовыми.

В процессе болезни нарастают изменения личности, свойственные шизофреническому процессу. Нарастали замкнутость, отчужденность от социальной жизни, неряшливость, эмоциональная холодность и непродуктивность с «органической окраской» в виде патологической обстоятельности, застреваемости аффекта. Сочетание эндогенных и органических психопатологических расстройств обусловлено нарушением трофики ЦНС, связанной с алиментарным дефицитом.

Нервная анорексия при приступообразно – прогредиентной шизофрении (шизоаффективном расстройстве) сходна с таковой при непрерывном течение процесса. Синдром нервной анорексии полностью исчезал в психотических приступах и значительно редуцировался после первого же шуба. Редуцированный до выхолощенных форм рвотного поведения этот синдром оставался стержневым на всем протяжении болезни.

Таким образом, основные нарушения пищевого поведения – нервная анорексия и нервная булимия часто являются этапами в развитии одного заболевания или являются самостоятельными психопатологическими феноменами. Диагностика этих расстройств по критериям современных классификаций является недостаточной и требует более дифференцированного психопатологического анализа с учетом не только статики, но и этиологии и динамики этих состояний. Многомерный структурно – динамический диагноз является основой для построения терапевтической стратегии.

Лечение больных с нарушениями пищевого поведения

Лечение пациентов с нарушениями пищевого поведения предпочтительно проводить в условиях соматического стационара при постоянном психиатрическом и психотерапевтическом консультировании. Применение лекарственных средств при расстройствах пищевого поведения определяются структурой психопатологических нарушений и сопутствующими соматическими проблемами. Континуум психопатологических расстройств может быть от невротических, аффективных до сверхценных и бредовых идей. Поэтому все группы психофармакологических препаратов применяются при этом виде патологии. Выраженность сопутствующих соматических расстройств определяет препараты первого выбора.

А. Психофармакотерапия

При эмоциогенном пищевом поведении отмечаются тревога и субдепрессия, которые пациент стремится преодолеть едой. Препаратами выбора в этих случаях являются антидепрессанты с противотревожным эффектом. Начинать лечение, учитываю возможность разви-

тия побочных эффектов, следует начинать с фитопрепаратов. Хорошо зарекомендовали себя препараты из экстракта травы зверобоя (Гелариум – Гиперикум), которые обладают адаптогенным, противотревожным и антидепрессивным свойством. Гелариум – Гиперикум является наиболее стандартизированным препаратом, сопоставимым с синтетическими антидепрессантами, хорошо переносится пациентами и не имеет выраженных побочных эффектов [6]. Активное вещество препарата – гиперицин обладает антидепрессивным и некоторым анксиолитическим действием. Первоначальные исследования позволяли отнести препарат к классу неселективных ингибиторов моноаминоксидазы (МАО). Однако исследования последних лет показали, что гиперицин может обладать активностью в отношении серотонинергической системы (СИОЗС), а также имеет тропность к ГАМК и бензодиазепиновым рецепторам [7]. Сложный состав экстракта травы зверобоя обусловливает эффективность препарата при тревожно – депрессивных расстройствах различной этиологии и отсутствие побочных эффектов у больных с высокой чувствительностью к приему синтетических психотропных препаратов.

При выявлении преобладающей и выраженной депрессивной патологии в структуре нервной анорексии и нервной булимии (при САР) предпочтение следует отдавать антидепрессантам. Выбор антидепрессанта определяется спектром его психотропной активности. Современные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) не имеют выраженных побочных эффектов, и в большинстве случаев, хорошо переносится пациентами. Однако в ряде случаев, особенно при сочетании с патологией ЖКТ, нередкой при расстройствах пищевого поведения, у больных отмечается плохая переносимость СИОЗС. Эти побочные эффекты связаны с чрезмерной стимуляцией 5– НТ2– рецепторов и проявляются ажитацией, акатизией, тревогой, инсомнией, тошнотой, неприятными ощущениями в желудке, диареей и чрезмерной стимуляцией 5–НТ3–рецепторов – головной болью. Побочные эффекты разрушают доверие пациента к врачу и приводят к отказу от лечения. Следует отметить, что применение СИОЗС (Флуоксетин, Ципрамил, Сертралин, Пароксетин) может быть обосновано не только депрессией, но и обсессивно – компульсивным компонентом при расстройствах пищевого поведения. Длительность лечения антидепрессантами должна быть не менее 6 мес., как это рекомендовано экспертами ВОЗ [8]. Обоснованным представляется сочетанное назначение одного из СИОЗС и сульпирида (Эглонила), который оказывает более быстрый терапевтический эффект и обладает вегетостабилизирующим действием. Обладающий антидепрессивным свойством Эглонила усиливает эффект антидепрессантов, малотоксичен, тормозит двигательную активность желудка и открывает привратник. Противорвотная активность Эглонила в 140 раз выше, чем у аминазина [9]. Дозозависимые терапевтические эффекты Эглонила позволяют рекомендовать его при всех видах расстройств пищевого поведения. Антидепрессивный, противотревожный и вегетостабилизирующий эффекты достигаются в дозе 150 мг/сут., разделенной на 3 приема, а антипсихотический эффект для лечения бредовых форм расстройств пищевого поведения при шизофрении и шизоаффективных расстройствах требует увеличения дозы Эглонила до 600 мг/сут. Применение Эглонила особенно показано в сложных психопатологических случаях (депрессивно – ипохондрических и депрессивно – бредовых синдромах) при сочетаниях с патологией ЖКТ.

Б. Психотерапия

Программы когнитивно – поведенческой (бихейвориальной) терапии при расстройствах пищевого поведения по ряду публикаций оказываются более эффективные, чем медикаментозной лечение [10, 11]. Изменение поведения включает следующие компоненты.

• *Перестройка питания*

• *Изменение отношений, касающихся нарушений схемы тела и негативных чувств относительно фигуры*

• *Изменение функциональной связи между повседневными перегрузками и пищевым поведением*

I. Когнитивно – поведенческий подход

1. Перестройка питания

2. Терапия нарушений схемы тела (экспозиция фигуры):

• *Конфронтация с внешним видом с помощью зеркала*

• *Упражнения в разное время суток*

• *Использование различной одежды*

• *Вербализация чувств и мыслей, возникающих при рассмотрении тела*

• *Исключение стратегий избегания*

• *Окончание упражнений при уменьшении негативных чувств*

3. Терапия стрессовых реакций:

• *Тренинг решения проблем*

• *Тренинг совладания со стрессом*

• *Экспозиционная терапия*

• *Когнитивная интервенция*

Задачей психотерапевта при проведении когнитивно – поведенческой терапии больным с расстройствами пищевого поведения, является помочь пациенту осознать преимущества и недостатки ее представлений и способов поведения и принять решение, осознав собственную ответственность и учтя не только социальные стандарты, но и состояние собственного здоровья.

II. ***Интерперсональная психотерапия***

Интерперсональная психотерапия при расстройстве пищевого поведения концентрирует свое внимание на изменении интерперсональных перегрузок, поддерживающих неправильное пищевое поведение. Для проведения интерперсональной психотерапии используются три этапа:

• *Анализ жизненных условий*

• *Оценка качества существующих отношений*

• *Идентификация межличностных проблем*

Таким образом, расстройства пищевого поведения представляет собой недостаточно изученную клиническую проблему. По своим проявлениям эти расстройства разнообразны и требуют комбинированного лечения: психофармакотерапию и психотерапию. Эффективность лечения зависит не только от диагностики вида расстройства пищевого поведения и их нозологической природы и психопатологических симптомов мишеней. При простых психопатологических синдромах предпочтение следует отдавать препарату из экстракта зверобоя (Гелариум – Гиперикум), а при более сложных психопатологических синдромах, особенно сочетающихся с нарушениями ЖКТ, препаратом первого выбора является сульпирид (Эглонил). Мотивационно – поведенческий компонент этих расстройств требует обязательного привлечения психотерапии. С наибольшей эффективностью при расстройствах пищевого поведения используются когнитивно – поведенческая психотерапия.

Литература

1) Крылов В. И. Пограничные психические заболевания с нарушениями пищевого поведения. – СПб: СПб. ГМУ, 1995. –95 с.

2) Коркина М. В., Цивилько М. А., Марилов В. В. Нервная анорексия. – М.: Медицина, 1986. – 176 с.

3) Вознесенская Т. Г. Разновидности нарушений пищевого поведения при депрессии. Стендовый доклад.// Депрессия в неврологии IV. – С. 5–7.

4) Смулевич А. Б. Депрессии в общей медицине. – М.: МИА, 2001. – 256 с.

5) Клиническая психиатрия: пер. с англ. доп.// гл. ред. Т. Б. Дмитриева. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 505 с.

6) Морозова М. А., Бениашвили А. Г., Жаркова Н. Б. Гиперицин (зверобой) в лечении больных с симптомами депрессии и тревоги // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – № 1. – С. 32–33.

7) Ozturk Y. Testing the antidepressant effects of hypericum species an animal models // Pharmacopsychiatry. – 1997. – № 30. – P. 125–128.

8) Образовательная программа по депрессивным расстройствам. Модуль I. Обзор и основные аспекты. – Женева: ВПА – Международный комитетом по профилактике и лечению депрессивных расстройств, 1996. – 90 с.

9) Райский В. А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. – 2–е изд. Перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.

10) Рикка В., Мануччи Э., Зуччьи Т., Ротелла К. М., Фаравелли К. Когнитивно – бихевиориальное лечение нервной булимии и психического расстройства с безудержным питанием // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С.272–278.

11) Тушен – Каффье Б., Флорин И. Расстройство приема пищи //Клиническая психология. 2–е международное издание. Под ред. М. Перре, У. Бауманна. – СПб.: Питер, 2002. – С. 931–960.

2.7. Диагностика и лечение бессонницы в общей медицинской практике

О. Г. Сыропятов, Н. А.Дзеружинская, А. Е.Громова, Е. И.Аладышева

Под термином «нарушение сна – диссомния» в Международной классификации болезней 10–го пересмотра (МКБ-10) принято понимать нарушение количества, качества или времени сна, что в свою очередь может привести к сонливости в дневное время, трудностям в концентрации внимания, нарушениям памяти и состоянию тревожности [1].

Для описания расстройств сна была создана двухкомпонентная модель, учитывающая как субъективные, так и объективные признаки нарушений [2]. Авторы этой модели исходили из следующего предположения: «клиническая картина клинического «плохого» сна возникает тогда и только тогда, когда соматическое нарушение ритма сна и бодрствования совпадает с повышенной невротической склонностью пациента к жалобам». Но эта модель может рассматриваться и динамически: первоначально органически обусловленное нарушение ритма смены сна и бодрствования может усилить рефлексию и склонность к жалобам. С другой стороны, внешний и внутренний конфликт может вызвать напряженность или возбуждение, отрицательно влияющие на сон, причем нарушенный сон, в свою очередь, сам может оказывать обратное негативное влияние на психическое состояние.

Как отмечает Ю. А. Александровский [3], с точки зрения психической активности сон является чрезвычайно важным фактором, так как его депривация приводит к раздражительности, сонливости, трудностям в решении интерперсональных и профессиональных проблем. Психическое истощение гораздо чаще требует сна, чем физическая усталость. Однако соотношение сна и бодрствования в значительной степени зависит от эмоционального состояния человека и его удовлетворенности жизнью.

Эпидемиологические исследования, проведенные за рубежом, свидетельствуют о том, что расстройствами сна страдают не менее 35 % (28–45 %) взрослого населения (для сравнения – по данным ВОЗ, больные диабетом составляют 3 %, СПИДом – 3 %). Спектр этих расстройств широк и насчитывает более 70–ти нозологических единиц, тесно связанных с пульмонологией, неврологией, эпилептологией, кардиологией, педиатрией, реаниматологией, отоларингологией и стоматологией. Устойчивая бессонница является фактором риска и предвестником депрессии. Таким образом, ранняя диагностика и эффективное лечение бессонницы может предотвратить выраженную депрессию, часто приводящую к суициду. Хроническая бессонница также связана с повышенным риском автомобильных аварий, употреблением алкоголя и других психоактивных веществ. Кратковременная бессонница, продолжающаяся всего несколько дней, часто является результатом психического стресса, острого заболевания или необдуманного приема различных медикаментов в целях самолечения. Миллионы людей страдают от нарушенного сна из-за социальных факторов, связанных с образом жизни. Люди, находящиеся в разводе, вдовствующие или разлученные, а также бедные, чаще страдают бессонницей. Диагностические и терапевтические выводы зависят от того, являются ли симптомы нарушенного сна кратковременными или хроническими.

Вместе с тем, несмотря на высокую актуальность изучения сна и влияния его нарушений на качество жизни, вопросы сомнологии не получили еще достаточного освещения в образовательных программах для широких кругов практикующих врачей [4].

Диагностика нарушений сна должна предварять лечение. Современная классификация нарушений сна включает инсомнию, гиперсомнию и парасомнию. Термин «бессонница» имеет субъективную окраску, тогда как термин «инсомния» научно обоснован. «Инсомния» определяется как состояние затрудненного начала сна и его поддержания, нередко в сочетании с

дневной слабостью, разбитостью, сниженной работоспособностью и сонливостью. «Инсомния» является болезненным симптомом и требует медицинского подхода к диагностике и лечению. Такой подход, в первую очередь, требует дифференциальной диагностики этих расстройств. Причины, вызывающие инсомнию, многообразны: 1) психофизиологические реакции на стрессорные воздействия; 2) невротические расстройства; 3) эндогенные психические заболевания; 4) соматические заболевания; 5) злоупотребление психотропными препаратами и алкоголем; 6) эндокринно – обменные заболевания; 7) органические заболевания мозга; 8) синдромы, возникающие во сне (синдром апноэ во сне, двигательные нарушения во сне); 9) болевые феномены; 10) перемены часовых поясов; 11) конституционально обусловленное укорочение ночного сна.

Клиническая феноменология инсомнии включает пресомнические, интрасомнические и постсомнические расстройства [5].

Пресомнические нарушения – это проблемы с засыпанием. При длительном существовании пресомнических расстройств формируются обсессивно – компульсивные симптомы в виде «ритуалов отхода ко сну», «боязнь постели», «страх неспособности заснуть». При полисомнографическом исследовании этих пациентов отмечают значительное нарастание времени засыпания, частые переходы из I и II стадий первого сна в бодрствование.

Интрасомнические расстройства включают частые ночные пробуждения, после которых пациент долго не может уснуть, и ощущение «поверхностного» и «неглубокого» сна. Полисомнографическими коррелятами этих ощущений являются значительная представленность поверхностных стадий сна (I, II ФМС – фазы медленного сна), частые пробуждения, длительные периоды бодрствования внутри сна, редукция дельта – сна, увеличение двигательной активности во время сна.

Постсомнические нарушения – это ранние пробуждения (за пределами деления людей на «сов» и «жаворонков») и расстройства, возникающие в ближайшее время после пробуждения. В эту группу включаются плохое самочувствие непосредственно после сна и феномен «сонного опьянения», когда активное бодрствование наступает медленно. При этих расстройствах пациенты недовольны проведенной ночью и характеризуют свой сон как «невосстановительный». Они испытывают ощущение «разбитости» и сниженную работоспособность. К постсомническим расстройством можно отнести и императивную дневную сонливость, возникающую у 56 % больных [6].

Алгоритм диагностического процесса и выбора терапии состоит из следующих элементов [7].

А) **Дифференциальная диагностика и выявление причин бессонницы.**

Сначала определяется ведущий симптом нарушений сна – бессонница, излишняя сонливость или беспокойное поведение во время сна. Затем необходимо рассмотреть возможные причины нарушений сна, которые включают: сопутствующие болезненные состояния или их лечение; употребление таких веществ как кофеин, никотин или алкоголь; психические нарушения (состояния депрессии, тревоги или страха); острый или хронический стресс; нарушение суточных ритмов; апноэ (сопровождается храпом или тучностью); ночная миоклония. Особого внимания требует депрессия, которая требует назначения антидепрессантами. У большинства депрессивных пациентов расстройства сна проявляются следующими признаками: 1) нарушение засыпания и прерывистый сон с ранним пробуждением; 2) уменьшение глубины сна (медленные волны, стадии 3 и 4), прежде всего в первом цикле сна; 3) укороченный первый не – REM период сна (стадии 2–4), что приводит к преждевременному вхождению в первую REM – фазу сна (укороченная REM – латентность); 4) равномерное распределение REM – сна во всех фазах сна [8].

В) **Учет влияния лекарств, которые вызывают бессонницу.**

При выявлении причин бессонницы интернистам следует учитывать то обстоятельство, что некоторые препараты, обычно назначаемые врачами общей медицинской практики (не психиатрами), вызывают нарушения сна. Выделяются следующие группы лекарств, способствующих возникновению расстройств сна:

1) гипотензивные средства;
2) стимуляторы центральной нервной системы;
3) противоопухолевые препараты;
4) бета – блокаторы;
5) гормоны;
6) пероральные контрацептивы;
7) препараты щитовидной железы;
8) антихолинергические средства;
9) симпатомиметические средства;
10) бронходилятаторы;
11) противоотечные средства;
12) препараты от кашля и простуды, имеющиеся в свободной продаже.

B) **Поведенческая терапия бессонницы.**

Лечение инсомнии следует начинать с гигиенических мероприятий, направленных на изменение поведения. Пациентов следует научить ложиться спать только тогда, когда им хочется спать, использовать спальню только для сна и интимной жизни, а не для чтения, просмотра телепередач, еды или работы. Если пациенты не могут заснуть в течение 15–20 минут пребывания в постели, им следует подняться с постели и перейти в другую комнату. В это время не рекомендуется смотреть телевизор, а читать следует при слабом свете. Пациентам следует вернуться в постель только тогда, когда им захочется спать. Цель заключается в восстановлении психологической связи между спальней и сном, а не между спальней и бессонницей. При нарушениях сна следует избегать даже короткого сна в дневное время. Другим полезным поведенческим вмешательством, показавшим эффективность, является ограничение пребывания в постели только временем действительного сна.

D) Медикаментозная терапия бессонницы.

Рациональную фармакотерапию бессонницы, особенно хронической, у взрослых пациентов или у пациентов пожилого возраста характеризуют пять основных принципов:

1) применение самых низких эффективных доз;
2) использование скачкообразного режима приема (от двух до трех раз в неделю);
3) назначение лекарства для кратковременного применения (т. е. регулярного приема в течение не более трех – четырех недель);
4) прекращение применения лекарств постепенно;
5) следить за тем, чтобы бессонница не возобновилась после прекращения приема лекарств.

Осведомленность лечащего врача о свойствах тех или иных снотворных препаратов способствует правильному выбору снотворного препарата. Предпочтительны препараты, которые не нарушают структуру сна, избирательно действуют на симптоматику инсомнии, обладают коротким периодом полувыведения, не вызывают поведенческой токсичности и зависимости вследствие эйфорического действия. При назначении терапии следует учитывать предыдущий опыт лечения и самолечения больных с инсомнией. Наиболее часто в анамнезе больных, страдающих бессонницей, врачи могут выявить самолечение алкоголем и свободно продаваемыми препаратами. Алкоголь и антигистаминные препараты, обычно принимаемые как снотворные средства, оказывают лишь минимальный эффект в отношении сна, а при продолжении приема нарушают качество сна и вызывают поведенческую токсичность. Лекарственные препараты

растительного происхождения, как правило, не обладают прямыми снотворными свойствами, а скорее седативными, их трудно дозировать и прогнозировать последействие.

Многие лекарственные препараты, используемые как гипнотики I и II поколения, отошли в прошлое и их уже не используют в практике. На основе данных, полученных американскими исследователями при изучении эффективности терапии взрослых пациентов (9114 чел.), страдающих бессонницей. Наиболее эффективными снотворными средствами являются бензодиазепины, зопиклон, золпидем, антидепрессанты и мелатонин [7]. Вместе с тем, каждый из выделенных групп препаратов имеет свои показания. Бензодиазепины обладают атарактическим, седативным и снотворным действием. Однако из-за эйфоризирующего и релаксирующего эффекта их применение чревато возникновением лекарственной зависимости. Кроме того, многие из них вызывают поведенческую токсичность ввиду накопления метаболитов. Антидепрессанты имеют неоспоримое преимущество при лечении инсомний, связанных с депрессией. Беспокойство врачей в связи возможной зависимостью от бензодиазепинов и золпидема и их побочными эффектами, наряду с потребностями контроля, привело в последние годы по данным американских исследователей, к 30 % снижению назначения бензодиазепинов и 100 % росту применения антидепрессантов в качестве снотворных средств. Серотонин – специфические антидепрессанты, такие как тразодон и пароксетин, облегчают нарушения сна и оказывают меньше побочных действий, чем трициклические антидепрессанты. Возможно, что применение для лечения безопасных серотонинергических антидепрессантов сможет уменьшить груз хронической бессонницы и предотвратить опасные в отношении суицидов депрессии. В настоящее время антидепрессанты применяют для лечения хронической бессонницы в более низких дозах, чем для лечения депрессии и тревожных состояний. Мелатонин как снотворное средство еще недостаточно изучен и по своему действию предпочтителен при инсомнии, связанной с нарушением циркадных ритмов. Препаратами III поколения современных гипнотиков являются зопиклон и золпидем, близкие по своим психофармакологическим качествам. Более изученным и разрешенным к применению в Украине препаратом является зопиклон, представленный рядом генерических препаратов. Препаратом высокого качества является зопиклон производства латвийской компании «Grindex» с торговым названием «Сомнол».

Зопиклон (Сомнол) относится к новому классу психотропных препаратов (гипнотиков) – производных циклопирролона. Механизм его действия связан с рецепторным комплексом гамма – аминомаслянной кислоты (ГАМК – А). Зопиклон модулирует влияние ГАМК на комплекс ГАМК – А посредством бензодиазепинового рецептора, усиливая деятельность клеточного насоса для перекачки ионов хлора внутрь клетки. Хотя зопиклон является неселективным агонистом бензодиазепинового рецептора, место его связывания иное, чем у бензодиазепинов [9]. В отличие от бензодиазепинов зопиклон проявляет определенную селективность к коре больших полушарий головного мозга, мозжечку и гиппокампу [10]. Клинический профиль зопиклона можно охарактеризовать как исключительно гипнотический и транквилизирующий. Зопиклон отличает очень низкая токсичность: ЛД50 в 2000–3000 раз превышает терапевтическую дозу [11]. В установленной разовой дозе 7,5 мг/сут зопиклон не обладает кумулирующим действием, но для лиц в возрасте старше 65 лет и больных с поражением печени и почек рекомендовано использовать половинную дозу (1/2 таблетки) препарата.

Сравнительные динамические электроэнцефалографические (ЭЭГ) исследования эффективности бензодиазепина (феназепам) и зопиклона показали, что после завершения курсового лечения феназепамом отмечалось усиление δ– и θ—активности, нарастание мощности α—диапазона в центральных и затылочных областях, сглаживание зональных различий. У 50 % пациентов выявлено замедление α—ритма на 1 Гц. Эти изменения обусловлены усилением синхронизирующих влияний со стороны срединно – стволовых структур головного мозга, что клинически коррелировало со снижением уровня бодрствования. У больных, получавших зопиклон, динамика ЭЭГ – показателей носила совершенно иной характер: регистри-

ровали уменьшение спектральной мощности δ– и θ—диапазонов, уменьшение α—активности в затылочных областях [12]. Усиление дезорганизующих влияний на α—диапазон может быть обусловлено десинхронизирующим (активирующим) действием на кору больших полушарий со стороны стволовых образований, которое повышало уровень дневного бодрствования при улучшении качества ночного сна [13].

Зопиклон (Сомнол) обладает следующим набором качеств: 1) обеспечивает быстрое засыпание при приеме минимальной дозы; 2) не требует наращивания дозы для достижения необходимого эффекта; 3) селективно связывается с рецептором и вызывает только снотворное действие; 4) вызывает сон, близкий к физиологическому по структуре и продолжительности; 5) не вызывает последействия (на утро быстро восстанавливается бодрость, не ухудшается память, скорость реакции и когнитивные функции); 6) не токсичен, не взаимодействует с другими лекарствами и их метаболитами; 7) не вызывает привыкания, передозировки и лекарственной зависимости.

Таким образом, зопиклон (Сомнол) приближается по своим свойствам к «идеальному гипнотику» и оказывает терапевтическое влияние на все виды инсомнии – кратковременные, эпизодические и хронические.

Длительность кратковременной инсомнии обычно составляет от 1–й до 3–х недель. Этиологическими факторами кратковременной инсомнии могут быть (в порядке их значимости): 1) жизненные трудности; 2) психологический стресс; 3) различные соматические заболевания; 4) храп; 5) избыточная двигательная активность во сне [14]. При лечении кратковременной инсомнии зопиклоном в течение 10 дней у всех пролечившихся больных улучшалась как субъективная оценка, так и объективная сомнографическая структура сна [6].

Эпизодическая инсомния чаще всего является следствием эмоционального стресса обыденной жизни, чрезвычайных ситуаций, десинхроноза, реакции личности на соматическое заболевание (нозогения). Эпизодическая инсомния часто связывается с длительными перелетами. Причем показано, что влияние десинхроноза при длительных перелетах чаще возникает при перемещении с востока на запад, чем с севера на юг. В исследованиях французских ученых показано, что при нарушениях сна вследствие десинхроноза использование зопиклона (7,5 мг) положительно влияет на адаптацию к жизни в новом часовом поясе [6].

Лечение хронической инсомнии представляет более трудную задачу, поскольку ее причины множественны, а эти пациенты имеют сочетанную соматическую и психическую патологию [15]. Применение при хронической инсомнии зопиклона в сочетании с основной патогенетической терапией весьма эффективно.

Таким образом, своевременная диагностика и лечение нарушений сна в общей медицинской (непсихиатрической) практике свидетельствует о квалификации семейного врача. Знания по сомнологии являются обязательными вопросами преддипломной и последипломной подготовки врачей. Современное лечение инсомний невозможно без знаний о гипнотиках третьего поколения, среди которых одно из ведущих мест занимает зопиклон (Сомнол).

Литература

1. Международная классификация болезней (1–й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. – С – Пб.: ВОЗ – АДИС, 1994. – 303 с.

2. Engel R. R., Knab B. Theoretische Vorstenllungen zur Genese von Schlafstörungen.// D. Vaitl, T. W.Knapp & N. Birrbaumer (Hrsg.). Psychophysiologische Merkmale klinischer Symptome. Bd. I. – Weinheim: Beltz, 1985. – S.128–142.

3. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства. – Ростов н/Д: Феникс, 1997. – 272 с.

4. Исаечкина И. Украинский сомнологический центр «Медисон» – решение проблем сна. // Новости медицины и формации в Украине. – № 4 (144) март, 2004. – С.8.

5. Сыропятов О. Г., Дзеружинская Н. А., Яновский Т. С., Брюханов А. В. Расстройства сна и их лечение (пособие для врачей общей практики). – К.: ВЕАП – ИЦКПП, 2003. – 30 с.

6. Морозов П. В. Нарушение сна и зопиклон. Обзор по материалам отечественной и зарубежной научной прессы // Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.5, № 2, 2003. (www.consilium medicum.com). – 5 с.

7. David J., Kupfer M. D., Charles F. Reynolds III Лечение бессонницы (Расширенный реферат)// Психиатрия и психофармакотерапия. – Т.2, № 3, 2000. (www.consilium medicum.com). – 4 с.

8. Reynold C. F., Kupfer D. J. Sleep research in affective illness: State of the circa. – Sleep. – 1987. – № 10. – P. 199–215.

9. Double A., Canton T., Malguris Stutzmann J. M., Piot O, Bardone M. C., Pauchet C., Blanchard J. C. The mechanism of action of zopiclone // Eur. Psychiatry. – 1995. – Vol. 10 (Suppl. 3). – P. 117–128.

10. Blanchard J. C., Bioreau A., Julou L. Brain receptor and zopiclone // Pharmacology. – 1983. – Vol. 27 (Suppl. 2). – P. 59–69.

11. Julou L., Bardone M. C., Blanchard J. C. Pharmacology studies on zopiclone // Pharmacology. – 1983 – Vol. 27 (Suppl. 2). – P. 46–58.

12. Гусев Е. И., Бурд Г. С., Скворцова В. И. и др. Клинико – нейрофизиологическое изучение влияния снотворных препаратов (феназепама и имована) на состояние бодрствования у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Расстройства сна. – СПб.: МИА., 1995. – С.102–113.

13. Фомовский Б. И. Расстройства сна: использование имована в терапии бессонницы // Укр. мед. часопис. – 1998. – XI/XII – № 6 (8) – С.33–37.

14. Вейн А. М. Нарушения сна и бодрствования. – М.: Медицина, 1974. – 383 с.

15. Дзеружинска Н. О. Коморбідні психічні розлади у літніх пацієнтів загальної медичної (кардіологічної) практики. Автореферат. дис…. доктора мед. наук. – К.: УНДІССПН, 2003. – 32 с.

2.8. Лекарственная терапия эпилепсии (Лекция)

О. Г. Сыропятов, Е. И.Аладышева

Лечение эпилепсии следует начинать при условии установления точного диагноза после повторного приступа. Единичный пароксизм может быть случайным и не требовать специфического лечения антиэпилептическими препаратами (АЭП). А. С. Петрухин, К. Ю. Мухин, М. Е. Соловьева (2001) предлагаю следующий алгоритм диагностики эпилепсии. Назначать терапию антиэпилептическими препаратами после первого приступа возможно только в случаях, если наблюдаются очаговые неврологические симптомы, снижение интеллекта, четкие эпилептические изменения на ЭЭГ, наследственная предрасположенность к эпилепсии.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЭПИЛЕПСИИ
ПРИСТУП

Другое • Синкопе • Панические атаки • Мигрень • Парасомнии • Другие	**Неэпилептический** • Психические псевдоприступы • Синкопе с признаками аноксии	**Припадок эпилептический** **Провоцируемый:** • Нейроинфекция • ЧМТ • Экзогенные интоксикации • Фебрильные судороги **Непровоцируемый** Единичный

		Повторный – ЭПИЛЕПСИЯ - ЛЕЧЕНИЕ

Выбор лекарства зависит от типа припадка и формы эпилепсии. На начальном этапе лечения назначают малые дозы препарата (1/3 терапевтической) с постепенным увеличением дозы до полного прекращения приступов. Частота применения препарата определяется используемой лекарственной формой, способом введения и периодом полураспада. При больших дозировках лекарство делится на 3 прима. Взрослым пациентам предпочтительно назначаются ретардированные формы. Лечение необходимо проводить согласно срокам его продолжительности, установленным для каждой формы эпилепсии по заранее составленной программе. Лечение всегда начинают с монотерапии базовым препаратом, постепенно увеличивая его дозу. В случае резистентности к назначенному лекарству его заменяют одним из препаратов 2 линии или применяют комбинированную терапию, добавляя к базовому препарату 1 или (реже) 2 других. Нельзя часто менять препарат или резко отменять его. Резкая отмена барбитуратов или бензодиазепинов может привести к развитию эпилептического статуса.

Контроль эффективности и безопасности лечения осуществляется с использованием следующих показателей:

• Мониторинг концентрации АЭП в плазме крови

• ЭЭГ

• Определение биохимических (печеночные ферменты) и гематологических показателей (количество тромбоцитов) – 1 раз в 3 месяца

• Исследование крови проводят до начала лечения АЭП, затем через 2 недели с момента назначения лекарства, через 5 недель, 2 месяца, 3,4,5,6,9, 12 месяцев. После года – раз в 3 месяца.

• Ведение дневника приступов с учетом характера приступов, времени возникновения, соблюдения врачебных рекомендаций, диеты и образа жизни.

Пациентам группы риска дополнительно проводятся исследования:

• Биохимический анализ крови с определением содержания белка и белковых фракций, билирубина, лактата, пирувата, мочевины, креатина
• Определение протромбинового индекса
• Общий анализ мочи
• Биохимический анализ мочи
• По показаниям – УЗИ органов брюшной полости

Правила отмены антиэпилептических препаратов

Антиэпилептические препараты могут быть отменены спустя 2,5–4 года при условии полного отсутствия приступов. Лечение отменяется постепенно в течение 6 месяцев.

Препараты, используемые в лечении эпилепсии

Барбитураты

Механизм действия. Активируют ГАМК – зависимые хлоридные каналы, угнетают прохождение ионов натрия внутрь клетки и высвобождение нейромедиаторов, снижая тем самым возбудимость нейронных сетей.

Показания. Резервные препараты при многих формах эпилепсии в виде моно– или политерапии.

Противопоказания. Тяжелая почечно – печеночная недостаточность.

Побочные эффекты. Аллергическая и седативная реакции, быстрая утомляемость, атаксия, головокружение, депрессия, когнитивные нарушения, снижение либидо, импотенция, у детей – парадоксальная агрессивность, раздражительность, гиперактивность, нарушения сна, хроническое токсическое действие – контрактуры Дюпюитрена, остеомаляция, дефицит фолатов.

Взаимодействие с другими препаратами. Снижает плазменную концентрацию карбамазепина, клоназепама, ламотриджина, этосуксимида, а также действие всех препаратов, метаболизирумых в печени, в том числе варфарина, циметидина, дигоксина, галоперидола, левомицетина, стероидов, включая оральные контрацептивы, повышает плазменную концентрацию вальпроатов.

Карбамазепин

Механизм действия. Снижает длительную залповую активность нейронов, угнетая потенциалзависимые натриевые каналы и пресинаптическое высвобождение нейромедиаторов.

Показания. Базовый препарат при парциальных формах эпилепсии. Эффективен в случае генерализованных тонико – клонических приступов.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, нарушение костномозгового кроветворения, атриовентрикулярная блокада сердца, одновременный прием ингибиторов МАО и препаратов лития, глаукома, простатит.

Побочные эффекты. Аллергические реакции в виде сыпи, волчаночноподобного синдрома, синдрома Стивенса – Джонсона, тошнота, головная боль, головокружение, диплопия, сонливость. Апластическая анемия, транзиторная или персистирующая лейкопения, гипонатри– или гипокальциемия, аритмия.

Взаимодействие с другими препаратами. Уменьшает концентрацию вальпроатов, клоназепама, ламотриджина, топирамата, этосуксимида в крови, снижает действие бета – блокаторов, галоперидола, теофиллина, комбинированных противозачаточных средств.

Концентрация карбамазепина увеличивается под действием декстрапропоксифена, эритромицина, изониазида, некоторых антагонистов кальция, циметидина, имипрамина.

Клоназепам

Механизм действия. Усиливает тормозное влияние ГАМК в ЦНС за счет повышения чувствительности ГАМК – рецепторов к медиатору в результате стимуляции бензодиазепиновых рецепторов.

Показания. Резервный препарат при всех формах эпилепсии. Абсансные приступы, синдром Леннокса – Гасто, инфантильные спазмы, миоклонические приступы. Особенно эффективен при фотосенситивной эпилепсии.

Противопоказания. Миастения, гиперчувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Усталость, нарушение равновесия, головокружение, мышечная слабость, атаксия, депрессия, нарушение походки, расстройство артикуляции. У детей возможно сильное возбуждение с двигательными нарушениями, слюнотечение и бронхиальная гиперсекреция.

Взаимодействие с другими препаратами. Карбамазепин, фенобарбитал, примидон могут уменьшать концентрацию клоназепама в плазме крови.

Диазепам

Механизм действия. Усиливает тормозное влияние ГАМК в ЦНС за счет повышения чувствительности ГАМК – рецепторов к медиатору в результате стимуляции бензодиазепиновых рецепторов.

Показания. Только неотложная терапия однократно обычно при фебрильных и серийных приступах.

Противопоказания. Тяжелая миастения, открытоугольная глаукома.

Побочные эффекты. Головокружение, утомляемость, изменение поведения (гипервктивность и агрессивность у детей), при длительном лечении возможна лекарственная зависимость.

Этосуксимид

Механизм действия. Уменьшает низкопороговые токи кальция через каналы Т – типа, угнетая фермент сукцинатдегидрогеназу, тем самым повышая уровень основного тормозного медиатора ГАМК. Каналы Т – типа имеются в большом количестве в нейронах таламо – кортикальной системы.

Показания. Абсансные приступы (монотерапия). Синдром Леннокса – Гасто (при политерапии).

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, Порфирия, заболевания крови.

Побочные эффекты. Сыпь, синдром Стивенса – Джонсона, головная боль, головокружение, дискинезия, нарушение функции ЖКТ, анорексия.

Взаимодействие с другими препаратами. Повышает плазменную концентрацию гидантоинов. Концентрация препарата в крови увеличивается под действием изониазида.

Фенитоин

Механизм действия. Угнетает длительную залповую активность нейронов, возействуя на транспорт через потенциалзависимые натриевые каналы и осуществляет пресинаптическое торможение высвобождения нейромедиаторов.

Показания. Резервный препарат, применяемый в виде моно– или политерапии. Парциальные приступы, генерализованные тонико – клонические приступы.

Противопоказания. Печеночно – почечная или застойная сердечная недостаточность, кахексия.

Побочные эффекты. Сыпь, волчаночноподобный синдром, псевдолимфома, гепатит, ухудшение зрения, головная боль, головокружение, двигательная неустойчивость, хореоатетоз, сонливость, гипертрофия десен, огрубение черт лица, полинейропатия, акне, гипертрихоз, контрактура Дюпюитрена, мегалобластная анемия, остеомаляция.

Взаимодействие с другими препаратами. Понижает плазменную концентрацию клоназепама, карбамазепина, ламотрижина, топирамата, вальпроатов, этосуксимида, примидона. Уменьшает действие варфарина, стероидов, включая оральные контрацептивы, теофиллина, дигоксина, фолатов. Повышает плазменную концентрацию фенобарбитала за счет ускоренного распада примидона. Концентрация препарата увеличивается под влиянием изониазида, левомицетина, циметидина, аллопуринола, амиодарона, флюконазола, омепразола, сульфаниламидов и уменьшается под влиянием рифампицина, антацидов, химиотерапии при онкологических заболеваниях, фолиевой кислоты, алкоголя.

Ламотриджин

Механизм действия. Угнетает длительную залповую активность нейронов, транспорт через потенциалзависимые натриевые каналы, но в противоположность фенитоину и карбамазепину более избирательно тормозит высвобожэдение глутамата в синапсах нейронных сетей, тем самым уменьшая генерализацию эпилептического разряда.

Показания. Парциальные и генерализованные тонико – клонические, миоклонические и абсансные приступы. Особенно эффективен при криптогенной генерализованной эпилепсии. У детей до 12 лет применяют только в качестве дополнительной терапии.

Противопоказания. Выраженные нарушения функции печени, гиперчувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Сыпь, синдром Стивенса – Джонсона, сонливость, головокружение, головная боль.

Вальпроаты

Механизм действия. Усиливают тормозную активность ГАМК посредством нескольких механизмов, угнетает ферменты, расщепляющие ГАМК, и влияет на ряд нейромедиаторных систем, включая глутаминергическую, повышая активность декарбоксилазы глютаминовой кислоты. Таким образом, вальпроаты усиливают постсинаптическое торможение.

Показания. Базовые препараты при генерализованных формах эпилепсии, роландической эпилепсии, резервные препараты при парциальных формах.

Противопоказания. Нарушения функции печени и поджелудочной железы, геморрагический диатез, острый и хронический гепатит, беременность и гиперчувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Сыпь, тромбоцитопения, токсический гепатит и панкреатит, гипераммониемия, нарушение функции ЖКТ, преходящая аллопеция, тремор, отек в области лодыжек. Хроническое токсическое действие – увеличение массы тела.

Взаимодействие с другими препаратами. Повышает плазменную концентрацию активного метаболита карбамазепина, ламотриджина, фенобарбитала, этосуксимида. Концентрация препарата увеличивается при приеме салицилатов.

Нитразепам

Механизм действия. Усиливает тормозное влияние ГАМК в ЦНС за счет повышения чувствительности ГАМК – рецепторов к медиатору в результате стимуляции бензодиазепиновых рецепторов и таким образом снижает эпилептическую возбудимость нейронных сетей.

Показания. Назначается только как резервный препарат при дополнительной терапии. Может быть эффективен в случаях инфантильных спазмов и синдрома Леннокса – Гасто. Быстро развивается толерантность.

Противопоказания. Миастения, закрытоугольная глаукома, гиперчувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Усталость, нарушение концентрации внимания, замедление психических и двигательных реакций, редко мышечная слабость, головная боль, сухость во рту, тошнота, диарея, снижение АД, угнетение дыхания, атаксия, спутанность сознания, повышение аппетита, снижение либидо, депрессия, аллергические реакции. У некоторых пациентов возможно углубление суицидальных тенденций.

Примидон

Механизм действия. Обладает противосудорожным эффектом, так как в организме превращается в фенобарбитал и фенилэтилмалонамид. Противоэпилептическое действие связано с влиянием на хлоридные каналы, время открытия которых увеличивается и в результате удлиняется тормозной потенциал воздействия ГАМК.

Показания. Резервный препарат при парциальных и генерализованных тонико – клонических приступах в виде моно– или политерапии.

Противопоказания. Почечно – печеночная недостаточность, гиперчувствительность к перпарату.

Побочные эффекты. Сонливость, апатия, беспокойство, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, нистагм, атаксия, психотические реакции, лейкопения, лимфоцитоз, волчаночный синдром, крайне редко – мегалобластная анемия.

Мидазолам

Механизм действия. Эффективное быстродействующее снотворное средство, обладающее седативным и противосудорожным эффектом.

Показания. Эпилептический статус.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к бензодиазепинам.

Побочные эффекты. Диплопия, мышечный тремор, редко парадоксальная реакция, снижение АД, повышение ЧСС, в редких случаях анафилактические и кожные реакции.

Взаимодействие с другими препаратами. Усиливает центральное седативное действие нейролептиков, траквилизаторов, антидепрессантов, снотворных средств, анальгетиков. Циклоспорин, амиодарон, нейролептики могут подавлять метаболизм мидазолама.

Диагностика и лечение эпилептического статуса

Эпилептический статус (G.40.8)

Эпилептический статус (ЭС) определяется как длительный (более 30 мин) приступ или частые приступы, когда окончание одного переходит в начало другого без полного восстановления сознания. Более 3 генерализованных судорожных приступов, возникающих в течение 24 часов, представляет собой состояние, угрожающее развитием ЭС. Он может возникать вследствие ухудшения течения эпилепсии – обычно при резком снижении дозы, замене или отмене АЭП. Очень редко как дебют эпилепсии, а также симптоматический ЭС при органическом поражении головного мозга (гематома, инсульт, нейроинфекции, экзогенные интоксикации).

Виды эпилептических статусов

Генерализованный

Судорожный

• Тонико – клонический
• Тонический
• Клонический
• Миоклонический

Бессудорожный

• Статус абсансов (пик – волновой ступор)

Парциальный

• Простой парциальный
• Соматомоторный (джексоновский)
• Соматосенсорный
• При эпилепсии Кожевникова
• Афатический
• Сложный парциальный (психомоторный)

Статус псевдоэпилептических приступов

По продолжительности ЭС разделяется:

• Предстатус (до 9 мин с момента начала приступа)
• Начальный (10–30 мин)
• Развернутый (31–60 мин)
• Рефрактерный (свыше 60 мин).

Обследование при эпилептическом статусе

• Мониторинг ЭЭГ
• ЭКГ, ЧСС, контроль АД
• Исследование показателей крови (электролиты Mg++, Ca++, глюкоза).

N. B. Эпилептический статус часто возникает в связи с электролитным дисбалансом и требует коррекции, а не введения АЭП.

• Люмбальная пункция при подозрении на нейроинфекцию, особенно при гипертермии.
• Нейровизуализация.

Лечение эпилептического статуса

Если приступы длятся более 10 минут, необходимо начинать лечение до получения результатов обследования. Оно должно быть направлено на стабилизацию состояния пациента,

купирование приступов, выявление этиологического фактора, приведшего к возникновению эпилептического статуса

Если этиология ЭС не установлена, то проводят следующие лечебные мероприятия:

• Обеспечение оксигенизации. ИВЛ при нарушениях дыхания и если приступ продолжается дольше 30 мин.

• Введение глюкозы в/в при гипогликемии, а перед этим – 50 мг тиамина в/в.

• Если больной употребляет наркотики – 0,4 мг налоксона (наркана) в/в

• Назначить специфические антиконвульсанты: бензодиазепины, вальпроевую кислоту, фенитоин и др.

Начало действия бензодиазепинов быстрое – через 1–2 мин после введения.

N. B. Основной побочный эффект – угнетение дыхания (12 % случаев).

• **Лоразепам** – 0,1 мг/кг, при неэффективном лечении вводят повторно через 2–3 мин, максимальная доза – до 5–6 мг/сут. Если невозможно ввести в/в, эквивалентную дозу препарата вводят ректально.

• **Диазепам —** 0,2–05 мг/кг, детям до 5 лет – максимально 5 мг, пациентам старше 5 лет – 10 мг. Лекарство абсорбируется в течение 10 мин.

ИЛИ

• **Вальпроевую кислоту,** если невозможно в/в введение, 20 мг/кг вводят ректально вследствие ее хорошей всасываемости, разведенной в воде или растительном масле.

• **Фенитоин —** возможно одновременно с бензодиазепинами вводить в/в 20 мг/кг со скоростью менее 1–3 мг/кг в минуту. **N. B. Препарат не вводят пациентам с гиперчувствительностью к фенитоину, с заболеваниями сердца, новорожденным и маленьким детям.**

Если припадок продолжается, следует дополнительно ввести **фенитоин** – 5 мг/кг со скоростью менее 50 мг в минуту, суммарная доза не должна превышать 30 мг/кг.

• **Фенобарбитал —** 5–10 мг/кг в течение 20–30 минут, начав со скоростью менее 100 мг в минуту, до остановки припадков под контролем артериального давления. Максимальная суммарная доза – 30–40 мг/кг. В течение 24 часов дозу фенобарбитала доводят до средней терапевтической.

• **Диазепам —** 100 мг в 500 мл физиологического раствора вводят со скоростью 40 мл в минуту до уровня 0,2–0,8 мкг/мл**. N. B. Уровень содержания диазепама в крови трудно определить. Возможно угнетение дыхания.**

ПОКАЗАНА И ОБЩАЯ АНЕСТЕЗИЯ

• **Паральдегид** вводят в/в, в/м или ректально – 1 % раствор (5 мл в 500 мл 5% глюкозы), начав с 50 мл в час, в/в до прекращения припадков. Ректальная доза – 0,3–0,5 мл/кг, разводит 1:1 в растительном масле. Можно повторить через 5 минут.

ИЛИ

• **Лидокаин —** 2–3 мг/кг в/в со скоростью 25–50 мг в мин. При эффективности продолжать вводить капельно 50–100 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 1–2 мг в минуту.

N. B. Если припадки продолжаются более 30 минут, показана интубация по общей анестезией:

• **Фенобарбитал —** 15 мг/кг (5–20 мг/кг) вводят в/в со скоростью 25 мг в минуту, затем поддерживающую дозу – 2,5–3 мг/кг в час до блокирования пик – волновой активности на ЭЭГ под контролем АД. При возникновении приступов необходимо ввести дополнительно 50 мг фенобарбитала и далее поддерживающую дозу – 5 мг/кг в час.

ИЛИ

• **Лоразепам —** в случае отсутствия эффективности мер по купированию ЭС при содержании в крови фенитоина более 20 мкг/мл, а фенобарбитала – более 40 мкг/мл

• инфузию препарата начинать вводить в/в с 1 мг в час под контролем ЭЭГ

• титровать дозу следует по 1 мг/час через каждые 15 мнут до купирования пароксизмальной активности

• доза, необходимая для купирования приступов – от 0,3 до 9 мг в час

• при отсутствии приступов на фоне лоразепама продолжать терапию фенитоином и фенобарбиталом

• титровать лоразепам 1 мг в час до исчезновения эпилептической активности на ЭЭГ.

Если ЭС не купируется, то назначают

• **Мидазолам (дормикум) —** 5–10 мг/кг в/в со скоростью менее 4 мг в минуту, поддерживающая доза – 0,05–0,4 мг/кг в час капельно

ИЛИ

• Проводят общую ингаляционную анестезию.

Миоклонический эпилептический статус

• **Вальпроевая кислота** – 20 мг/кг, суточная поддерживающая доза – 40 мг/кг в несколько приемов.

• Дополнительно **Лоразепам** или **Клоназепам.**

Литература

1. Болдырев А. И. Эпилепсия у взрослых. – М., 1984.

2. Громов С. А., Лобзин В. С. Лечение и реабилитация больных эпилепсией. – СПб: Obrazovanie, 1993.

3. Петрухин А. С., Мухин К. Ю., Соловьева М. Е. Эпилепсия. Приложение к журналу «Здоровье» № 4 за 2001 год.

4. Feely M. Лекарственная терапия эпилепсии (Расширенный реферат). Психиатрия и психофармакотерапия № 3, Т.2. 2000. – С.92–94.

2.9. Лекарственная терапия фебрильной шизофрении (Лекция)

О. Г. Сыропятов, Е. И.Аладышева

Проблема фебрильной шизофрении продолжает оставаться одной из сложнейших в психиатрии. **К фебрильной шизофрении относят особые виды приступов заболевания, сопровождающегося повышенной температурой, общим лихорадочным обликом больных, появлением кровоподтеков, нередко нарастающим истощением. Психопатологическая картина приступов фебрильной шизофрении в большинстве случаев характеризуется резко выраженным возбуждением или ступорозным состоянием. В отдельных случаях заболевание может закончиться летально (А. С.Тиганов, 1982).**

Фебрильные приступы чаще возникают в молодом возрасте и преимущественно у женщин. Предшествующие развитию приступа вредности бывают крайне разнообразными и наблюдаются у 1/3 пациентов. К ним относятся инфекционные заболевания (грипп), психогении, черепно – мозговые травмы.

По представлениям московской академической школы в этих случаях речь идет о приступах онейроидной кататонии при рекуррентном и приступообразно – прогредиентном течении шизофрении, которые сопровождаются подъемом температуры и появлением ряда соматических расстройств.

При рекуррентной шизофрении всегда бывают фебрильными манифестные приступы. При приступообразно – прогредиентном течение фебрильными могут быть не только манифестные, но и повторные приступы болезни. При приступообразно прогредиентном течении шизофрении приступы, протекающие с кататоническим возбуждением и субступором, имеют существенные особенности. Наблюдается диссоциация между значительным подъемом температуры и внешне благополучным соматическим обликом больных и, наоборот, сочетание невысокой температуры тела и тяжелого соматического состояния.

Температурная кривая неправильная и нетипична для какого-либо соматического или инфекционного заболевания. Обращает на себя инверсия температурной кривой – в вечернее время температура тела оказывается более низкой, чем в утренние часы. Длительность лихорадочного периода короче длительности приступа.

Типичен внешний вид больных: лихорадочный блеск глаз, сухие запекшиеся губы, гиперемия кожных покровов, единичные кровоподтеки, язык сухой красный или обложенный.

Изучение гематологических и биохимических показателей обнаружило несомненное различие их в зависимости от психопатологических особенностей приступа и формы течения шизофрении. Как в случаях рекуррентного, так и приступообразного течения, наиболее значительные сдвиги гематологических и биохимических показателей отмечались при преобладании в картине приступа аментивноподобных и гиперкинетических расстройств.

Со стороны белой крови отмечается различие в зависимости от вариантов приступов. При кататоническом возбуждении и ступоре наблюдается выраженный лейкоцитоз до 14–15х109/л, то у больных в аментивноподобном состоянии, а также при гиперкинезах содержание лейкоцитов низкое. Со стороны лейкоцитарной формулы при аментивноподобном и гиперкинетическом состояниях определяется сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением лимфоцитоза, а в отдельных случаях – токсической зернистости. СОЭ при различных формах течения фебрильной шизофрении в большинстве случаев бывает или нормальной, или умеренно ускоренной.

При изучении биохимических показателей сыворотки крови (билирубин, мочевина, остаточный азот) установлено, что в случаях аментивноподобного и гиперкинетического воз-

буждения наблюдается увеличение содержания билирубина сыворотки крови при положительной прямой реакции, более чем в половине случаев отмечается уменьшение содержания мочевины, а также увеличение остаточного азота до 32,1 – 39,3 ммоль/л и выше.

Изучение хлоридов сыворотки крови выявляет различие их уровня у больных с различными типами фебрильных приступов. Сравнение содержания хлоридов у больных с типично кататоническим возбуждением, ступором, аментивноподобными и гиперкинетическими состояниями показало, что состояния аментивноподобного и гиперкинетического возбуждения сопровождаются низким содержанием хлоридов (113–127 ммоль/л), в то время как при кататоническом возбуждении и ступоре уровень хлоридов достигал 169–197 ммоль/л. Изучение уровня хлоридов в динамике показало, что увеличение их содержания происходит параллельно улучшению общего состояния.

Таким образом, можно отметить различие в величинах гематологических и биохимических показателей в зависимости от психопатологической картины приступа фебрильной шизофрении.

Приступы фебрильной шизофрении по психопатологической структуре различны. В одних случаях они **не отличаются от приступов онейроидной кататонии**, сопровождающейся возбуждением или ступором. Прогноз этих приступов относительно благоприятен.

Однако в ряде случаев вслед за кататоническим возбуждением, продолжающимся несколько дней, возникает возбуждение, очень напоминающее аменцию и определяемое как **аментивноподобное**. Больные находятся в непрерывном возбуждении в пределах постели. Аментивноподобное возбуждение прерывается эпизодами кататонического возбуждения и ступора. На высоте аментивноподобного возбуждения возможно развитие симптома корфологии – больной перебирает пальцами рук простыню или одежду. Развитие аментивноподобного возбуждения сопровождается резкими подъемом температуры тела до 39–40ºС и выше с неправильным характером кривой и явлениями инверсии. Подъем температуры не превышает 2 недели. При этом ухудшается соматическое состояние с развитием трофических нарушений. Наиболее тяжелой формой соматических проявлений является буллезная форма с образованием на поверхности тела пузырей с серозным содержимым, которое приобретает в последующем вишнево – красный цвет. На месте лопнувших пузырей обнаруживается эрозивная, плохо заживающая поверхность.

При дальнейшем развитии заболевания вслед за аментивноподобным состоянием возникает **состояние с гиперкинетическим возбуждением,** характеризующееся появлением гиперкинезов хореоподобного типа (беспорядочными, некоординированными, неритмичными), преимущественно в проксимальных и дистальных отделах конечностей. Это возбуждение прерывается эпизодами кататонического и аментивноподобного возбуждения и субступора. Подъем температуры тела в этих случаях продолжается с сохранением неправильного характера и инверсии температурной кривой.

Лечение фебрильной шизофрении

Лечение фебрильной шизофрении проводят только в стационарных условиях. Одним из основных методов является **аминазинотерапия** (А. С.Тиганов, 1957; 1982). Аминазинотерапия не только уменьшает психопатологические расстройства, но и устраняет лихорадку и улучшает соматическое состояние больных. Во всех случаях следует быстро наращивать дозы аминазина до 300–400 мг/сут. Продолжительность курса лечения – 2–4 месяца. Обязательным является сочетание аминазина с инъекциями кордиамина, витаминов группы В, С и антигистаминных препаратов. Назначение других нейролептиков нецелесообразно и приводит к новому подъему температуры тела и к ухудшению соматического состояния больных. Амина-

зин можно сочетать с введением диазепама до 30 мг/сут, особенно при гипертермии, рассчитывая на вегетостабилизирующее действие препарата.

При появлении признаков отека мозга применяют спазмолитические вещества (ношпа, эуфиллин), лазикс, литические смеси, содержащие натрия хлорид – 500 мл, 0,5 % – 50 мл раствор новокаина, 1 %-2 мл раствор димедрола, 5 %-10 мл раствор аскорбиновой кислоты (А. С.Тиганов, 1982).

Для уменьшения гипертермии рекомендуются следующие средства: амидопирин, лед на область сонных артерий, в подмышечные и паховые области.

N. B. При осложнении аминазинотерапии: падение АД, развитием коллапса, тахикардия или **неэффективности:** сохранение гипертермии, ухудшение соматического состояния, резкое падение мышечного тонуса, оглушенность.

Проводится электросудорожная терапия (ЭСТ). 3–12 сеансов ЭСТ на фоне продолжающейся аминазинотерапии при дозе 150–200 мг/сут. После прекращения ЭСТ лечение аминазином должно быть продолжено, при этом его суточная доза может быть вновь увеличена до 300–350 мг.

Метод лимфогенной детоксикации при фебрильной шизофрении (Г. Я. Авруцкий, 1985). С целью элиминации из организма токсических продуктов вводят альбумин, солевые растворы, изотонический (5 %) и гипертонический (10–40 %) растворы глюкозы. Проводят коррекцию pH (натрия гидрокарбонат, триамин). Улучшают микроциркуляцию (трентал). Устраняют гипокалиемию (4 % раствор калия хлорида, панангин, аспаркам).

Метод интенсивной инфузионной терапии (Б. Д.Цыганков, 1977), при полном отказе от применения нейролептиков не нашел достаточного клинического подтверждения.

Литература

1. Тиганов А. С. Фебрильная шизофрения. – М.: Медицина, 1982.
2. Руководство по психиатрии. Т.1. Под ред А. С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999.

2.10. Применение психотропных лекарственных препаратов во время беременности (Лекция)

Н. А. Дзеружинская

Лекарственные средства могут оказывать неблагоприятное воздействие на плод в любом периоде беременности, но характер и степень повреждения зависит от времени экспозиции. Самым опасным в смысле тератогенных повреждений является I триместр беременности.

Результаты исследований показывают, что беременность является трудным периодом, во время которого учащаются такие психические расстройства, как депрессия, тревожные расстройства, обсессивно – компульсивное расстройство, личностные и невротические расстройства (Sicktl et al, 1993).

Гормональные изменения в этот период, эмоциональный стресс, а также изменения в личной и социальной жизни будущей матери влияют на течение психических заболеваний.

Вопросы риска и пользы планируемого лечения требуют тщательного изучения. В настоящее время в отношении лечения консенсус таков, что не одно решение не лишено риска, но осложнения психических расстройств превышает риск фармакотерапии. Назначая какие-либо документы во время беременности, врач должен иметь в виду, что частота тяжелых идиопатических врожденных аномалий составляет 2–3 % от всех живорожденных. При назначении лекарственных средств во время беременности случающиеся уродства относятся к негативному эффекту медикаментов, а не к другим причинам. Поэтому, если этого невозможно избежать, врач должен придерживаться строгих правил назначения, обеспечивать информированное согласие пациентки и ее родственников и тщательно документировать назначение лекарственных препаратов.

Для выбора адекватной фармакотерапии во время беременности используют **Классификацию лекарственных средств, применяемых во время беременности.** В случаях передозировка данная классификация теряет свое значение.

Категория А

Лекарственное средство, которое употреблялось большим количеством беременных женщин без увеличения частоты врожденных пороков и без каких-либо прямых или непрямых повреждающих воздействий на плод.

Категория В1

Лекарственное средство, которые принимались небольшим количеством беременных женщин детородного возраста без каких-либо наблюдений роста числа врожденных пороков или повреждающего действия на плод в этих группах. Исследования на животных также не показали наличия вредного воздействия на плод.

Категория В2

Лекарственное средство, которое принималось небольшим количеством беременных и женщин детородного возраста без каких-либо наблюдений роста числа врожденных пороков или повреждающего действия на плод в этих группа. Исследования на животных недостаточны или некорректны, но имеющиеся данные не показали наличия вредного воздействия на плод.

Категория В3

Лекарственные средства, которые принимались небольшим количеством беременных женщин и женщин детородного возраста без каких-либо наблюдений роста числа врожденных пороков или повреждающего действия на плод в этих группах. Однако исследования на животных доказали их повреждающее действие на плод.

Категория С

Лекарственные средства, которые в соответствии со своими фармакологическими характеристиками оказывали или могут оказывать повреждающее действие на плод или новорожденного, но без формирования порока развития. Эти эффекты могут быть обратимыми.

Категория D

Лекарственные средства, которые вызывали или могут вызывать рост числа врожденных пороков и необратимых повреждений плода. Для этих медикаментов также свойственно большое количество побочных неблагоприятных эффектов.

Категоря X

Эти лекарственные средства имеют настолько высокий риск тяжелых повреждений плода, что категорически противопоказаны у беременных или даже при вероятной беременности.

Фармакокинетика и фармакодинамика психотропных препаратов

Фармакокинетика и фармакодинамика психотропных препаратов существенно различаются у мужчин и женщин (Hamilton & Yonkers, 1996). Более того, беременность вызывает значительные фармакокинетические и фармакодинамические изменения в организме: происходит замедленная эвакуация из ЖКТ, увеличивается объем распределения, уменьшается связывание лекарственных веществ, снижается концентрация альбумина и повышается скорость метаболизма в печени вследствие активации ее метаболических путей (Stowe & Nemeroff, 1998). Кроме того, повышается почечный клиренс и показатель клубочковой фильтрации. Объем плазмы увеличивается на 5 %. У плода уменьшается связывание белков плазмы, снижаются функции печени, несколько увеличивается сердечный выброс и повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера по сравнению с взрослыми. Эти изменения указывают на необходимость осторожного назначения лекарственных средств.

Антипсихотические препараты

Типичные нейролептики. Эксперименты на животных и результаты клинических наблюдений, касающихся типичных антипсихотических средств (хлорпромазин, галоперидол), использующихся боле 50 лет, не выявили значимого увеличения врожденных аномалий развития после воздействия в пренатальном периоде. Ни пероральные, ни депонированные типичные антипсихотические препараты не ассоциируются с пороками развития и уродствами плода. Тем не менее, изучение осложнений у детей, чьи матери болели шизофренией, выявили повышенный риск в виде небольшой массы тела новорожденного, преждевременные роды и смерть младенца в перинатальном периоде. Повышенный риск может быть связан не с лекарственными осложнениями, а самим заболеванием и сопутствующими средовыми факторами риска (бедность, курение, употребление психоактивных веществ и др.). Осложнения у младенца обычно наблюдаются непосредственно в постнатальном периоде. Преходящий перинатальный синдром, вялый (гипотоничный) ребенок, симптомы отмены (повышенная раздражительность, сниженный или повышенный мышечный тонус, а также недостаточно сформировавшиеся рефлексы, постоянно отмечаются у младенцев, подвергавшихся в период внутриутробного развития воздействию различных доз антипсихотических препаратов, обладающих в основном низкой мощностью (Desmond et al, 1969; Hauser, 1985).

Атипичные антипсихотические препараты. Сведений о безопасности новых антипсихотических препаратов (клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, амисульприда) недостаточно. В период беременности не рекомендуется назначать эти препараты, учитывая отсутствие надежных данных о его использовании.

Антихолинергические препараты. Антихолинергические препараты, по данным отдельных сообщений, обладают тератогенными свойствами. Поэтому не следует назначать эти препараты во время беременности. Бета – блокаторы, которые могут применяться во время беременности при акатизии, не приводят к учащению пороков развития.

Лечение шизофрении во время беременности

В том случае, если женщины, страдающие психическим заболеванием, планируют забеременеть:

• Необходимо оценивать соотношение рисков и выгод продолжения и прекращения лечения психотропными препаратами.

• Следует подумать о переводе женщин, принимающих новые антипсихотические препараты на типичные нейролептики.

• Женщинам, успешно лечившимся психотропными препаратами, но столкнувшимся с трудностью забеременеть, в течение некоторого периода можно назначать более низкие дозы или перевести их на психотропный препарат, который не повышает концентрацию пролактина в сыворотке крови.

Во время беременности не должно быть никакой двусмысленности относительно лечения женщин, страдающих шизофренией, поскольку слишком высокие риски, связанные с отменой лечения. Поэтому, несмотря на консенсус в отношении применения антипсихотических препаратов во всех стадиях беременности, важно использовать возможные минимальные дозировки, регулярно проводить психиатрические и акушерские осмотры, избегать полипрагмазии, а также анализировать результаты применения лекарств.

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты (ТЦА). Нет никаких доказательств, что назначение трициклических (амитриптилин, имипрамин) и тетрациклических (мапротилин) антидепрессантов во время беременности приводит к увеличению числа мальформаций. Тем не менее, получены объективные данные, указывающие на возможность развития у новорожденных обратимых осложнений в перинатальном периоде: раздражительности, трудностей, связанных с приемом пищи и сном (синдром отмены) и антихолинолитических нарушений (колики, лихорадка).

Безопасность во время беременности миансерина и ОИМАО требует дальнейшего изучения.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам) не повышают частоту случаев выраженных пороков развития и уродств у новорожденных по сравнению с контрольной группой. Производитель Циталопрама рекомендует соблюдать осторожность при использовании этого препарата во время беременности.

Мало опубликовано исследований по изучению у людей частоты случаев пороков развития, уродств или побочных эффектов при применении венлафаксина, тразодона, нефазодона и миртазапина.

Хотя отдельные публикации свидетельствуют об отсутствии побочных эффектов, следует соблюдать осторожность при назначении антидепрессантов нового поколения беременным женщинам.

Стабилизаторы настроения

Литий, карбамазепин и вальпроат натрия как стабилизаторы настроения используются при лечении мании, а также для профилактики при биполярном аффективном расстройстве.

Литий. Эффективный стабилизатор настроения, который в течение всей беременности принимают многие женщины с выраженными колебаниями настроения. Клиренс лития возрастает во время беременности и снижается сразу после родов, поэтому рекомендуется периодически контролировать концентрацию лития в сыворотке крови с коррекцией дозы препарата

Тем не менее, он может оказывать токсическое действие на мать и представляет серьезную опасность возникновения серьезных пороков развития и уродств у ребенка. Риск тератогенного лития при беременности составляет 0,05 %, относительный риск в 10–20 раз превышает таковой для общей популяции (Cohen et al, 1994). Врожденные дефекты сердечно – сосудистой системы и различные пороки сердца учащаются у плодов, подвергавшихся воздействию лития в первом триместре беременности матери (Kallen & Tandberg, 1983). Литий также может вызвать интоксикацию у плода в форме гипотонии, летаргии, слабых рефлексов, сердечных аритмий и нарушений дыхания.

Следует учесть, что при отмене лития возрастает риск рецидива. Средние показатели рецидивов достигают 50 % в течение шести месяцев после прекращения приема препарата. В период родов риск рецидива мании или депрессии возрастает. Большинством авторов рекомендуется профилактическое лечение литием пациентов с биполярным расстройством сразу после родов, особенно если он раньше был эффективен.

Программа лечения литием

• У женщин, получающих поддерживающее лечение литием, необходимо контролировать его концентрацию в сыворотке крови каждые четыре недели в течение всего периода беременности.

• Доза лития должна соответствовать нижней границе терапевтического окна.

• Не следует резко прекращать прием лития; до родов дозу необходимо постепенно снижать до 60–70 % первоначальной поддерживающей.

• Более низкие дозы и частые анализы крови должны быть нормой у беременных женщин, начинающих принимать литий в первом триместре беременности.

• Литий, который начинают принимать во втором и третьем триместре беременности или в перинатальном периоде, может снижать риск послеродового психоза.

• Грудное вскармливание младенца несовместимо с приемом лития, и женщины должны быть осведомлены об этом до родов.

• В рекомендациях следует учитывать степень тяжести заболевания.

• Ни одно решение не позволяет избежать риска.

Карбамазепин. Назначение карбамазепина в период беременности ассоциируется с различными пороками развития и уродствами: риск возникновения spina bifida, черепно – лицевых аномалий, микроцефалии и задержки роста составляет 0,5–1 %.

Вальпроат натрия. Воздействие вальпроата в пренатальном периоде ассоциируется с врожденными аномалиями (1–2 %), задержкой роста, проявлениями гепатотоксичности и внутриутробным дистрессом. Повышается риск развития spina bifida, черепно – мозговых аномалий, дефектов пальцев и конечностей, дефектов сердца (в 4 раза), аномалий развития органов и мочеполовой системы, психомоторной заторможенности и низкой массы тела. Описан вальпроатный синдром плода (Clayton-Smith & Donnai, 1995). Доказано, что у детей, подвергавшихся воздействию вальпроата натрия в период внутриутробной жизни, отмечалось нару-

шение функций нервной системы и повышенная возбудимость в младенчестве и в более поздний период жизни.

Тератогенный потенциал других противосудорожных препаратов, таких как ламотриджин, габапентин, топирамат недостаточно хорошо изучен.

Бензодиазепины. Бензодиазепины, назначаемые в первом триместре беременности, повышают до 0,06 % риск появления врожденных пороков развития ЦНС, ротовой расщелины и мочевыделительного тракта. При приеме бензодиазепинов у младенцев в неонатальном периоде могут развиваться симптомы интоксикации, угнетение дыхательной системы, мышечная гипотония («вялый ребенок»). Основная рекомендация – избегать назначения бензодиазепинов, а при необходимости их назначения постепенная отмена препарата.

Таким образом, безопасность психотропных препаратов имеет большую проблему при беременности. Психиатры должны взвешивать пользу и вред психотропных препаратов, назначаемых в период беременности. Для новых препаратов необходимо дальнейшее изучение и анализ все случаев.

2.11. Применение психотропных лекарственных препаратов в период кормления грудью (Лекция)

Н. А. Дзеружинская

Грудное молоко является наилучшим и единственным источником питания, необходимым младенцу в первые шесть месяцев жизни. У вскармливаемых материнским молоком показатели заболеваемости значительно ниже, чем в группе искусственно вскармливаемых детей. Кроме того, психодинамически ориентированные психиатры подчеркивают значение материнского кормления для психологического развития человека.

Высокая вероятность развития психических заболеваний или обострение раннее бывших заболеваний в течение первых трех месяцев после родов повышает значение этой проблемы.

В среднем у кормящих матерей выделяется от 600 до 1000 мл молока в сутки. На концентрацию лекарственных препаратов в молоке влияют pH, содержание белков и жиров. Показатель pH молока колеблется от 6,35 до 7,65. На концентрацию лекарственных веществ в грудном молоке влияют такие вещества как лактоза, сывороточный альбумин, лизоцин, ферменты, пролактин, минералы и другие вещества.

На степень воздействия лекарственного препарата на младенца влияет скорость всасывания и поступления вещества в систему кровообращения матери, диффузия из крови в грудное молоко, а также скорость всасывания этого вещества младенцем. Следует учесть, что активность цитохолма P-450 у зрелого новорожденного составляет около 50 % той, которая обнаруживается у взрослых. В течение первых двух недель жизни способность расщеплять и выводить лекарственные препараты и у доношенных, и у недоношенных детей снижена. Следовательно, соединения, выделяемые почками, имеют тенденцию накапливаться в организме младенца, оказывая по мере накопления, токсическое действие. Поскольку у новорожденных гематоэнцефалический барьер также незрелый, концентрация жирорастворимых веществ в спинномозговой жидкости (СМЖ) может быть в 10–30 раз выше, чем в сыворотке, и при одинаковой концентрации в сыворотке содержание в СМЖ будет выше у младенцев, чем у взрослых.

Большинство психотропных препаратов имеют малую экскрецию в материнское молоко, и в этой среде их концентрация значительно ниже терапевтической для новорожденного. Вместе с тем особую осторожность необходимо наблюдать у недоношенных и ослабленных детей, чьи способности к метаболизму и экскреции лекарственных веществ могут быть снижены.

Антипсихотические препараты

Традиционные нейролептики в высоких дозах могут вызвать побочные эффекты у вскармливаемых детей, такие как задержка мочи и дистонические реакции. Сообщалось о задержке развития в возрасте 12–18 месяцев у трех младенцев, которые подвергались комбинированному воздействию галоперидола и хлорпромазина. Применение депонированных форм нейролептиков у кормящих матерей не рекомендуется.

Сведений о безопасности для младенцев при грудном вскармливании антипсихотических препаратов нового поколения недостаточно.

Антидепрессанты

Послеродовая депрессия наблюдается у 10–20 % матерей и большая часть из них нуждается в назначении антидепрессантов. Степень проникновения в грудное молоко **ТЦА** очень низка, и поэтому они могут назначаться. Не обнаружено также неблагоприятных эффектов у

семи младенцев, подвергавшихся воздействию имипрамина, у пяти – дезипрамина и у восьми – кломипрамина. В одном случае наблюдалось угнетения дыхания у младенца при лечении его кормящей матери доксепином. Миансерин и необратимые ИМАО в этом аспекте недостаточно изучены.

Селективные ингибиторы обратного захвате серотонина (СИОЗС). Их концентрация в плазме ребенка минимальна, за исключением флуоксетина. У младенцев, кормящие матери которых принимали флуоксетин, неблагоприятные эффекты наблюдались в виде чрезмерного плача, сокращения времени сна, периодической рвоты и поносов, которые исчезли после прекращения кормления грудным молоком. Циталапрам, флувоксамин, пароксетин и сертралин представляются достаточно безопасными. Моклобемид почти не проникает в материнское молоко. Нефазадон и венлафаксин недостаточно изучены.

Нормотимики

У женщин с послеродовым биполярным аффективным расстройством, прекративших прием лития перед беременностью, в течение первого месяца после родов в три раза чаще наблюдаются рецидивы, чем у больных контрольной группы с биполярным расстройством. Однако **литий** вызывает побочные эффекты у младенцев, чьи кормящие матери его принимали. Токсическое действие лития проявляется в виде седации, дегидратации, гипотиреоза и цианоза.

Употребление **карбамазепина** иногда сопровождается желтухой и другими нарушениями функции печени у детей, а также преходящая эпилептиформная активность. О побочных эффектах у младенцев, связанных с приемом кормящей матерью вальпроатов, ламотрижина, габапентина не сообщалось.

Анксиолитики

При продолжительном использовании длительно действующих бензодиазепинов (диазепам) последние могут накапливаться в организме ребенка и вызывать «флоппи – синдром», проявляющийся симптомами гипотонии, летаргии, нарушениями сосания. Особую осторожность следует соблюдать в первые 3–4дня после родов, особенно если у новорожденного имеется физиологическая желтуха. При длительном лечении кормящей матери альпрозаламом у ребенка описывался симптом отмены при постепенном снижении дозы препарата. У 11 младенцев, подвергавшихся действию оксазепама или темазепама, неблагоприятных эффектов не отмечалось.

Типичные клинические ситуации

Послеродовая депрессия

• Когнитивно – бихевиоральная или интерперсональная психотерапия

• ЭСТ

• Препараты первого выбора из числа СИОЗС – сертралин или пароксетин.

Послеродовое биполярное аффективное расстройство

• Назначать **литий** не рекомендуется

• Обязательное исследование младенца: печеночные ферменты, билирубин, лейкоцитарную формулу, уровень препарата в плазме, если кормящая мать принимает карбамазепин.

• Назначать ламотрижин, хотя исследования малочисленны.

Послеродовые тревожные расстройства

• Когнитивно – бихевиоральная терапия
• Методы последовательной релаксации
• Уменьшение средовых стрессов
• Из числа бензодиазепинов возможно назначение темазепама или оксазепама.
• При панических атаках из числа СИОЗС препаратом первого выбора является пароксетин.

Послеродовый психоз

• Как правило, перевод на искусственное вскармливание младенца.
• Монотерапия антипсихотическим препаратом нового поколения.
• Не назначать клозапин из-за возможности летального агранулоцитоза.
• Контролировать состояние младенцев на предмет побочных эффектов (сонливость, мышечная ригидность, тремор).

Послеродовые психические расстройства с необходимостью назначения психотропных препаратов представляют серьезную терапевтическую проблему. Альтернативой психофармакотерапии может быть гомеопатия и применение новаторских методов лечения. Однако стандарты лечебных учреждений требуют назначения конвенциональных препаратов. При лечении кормящей матери необходимо выбирать наиболее щадящие препараты и постоянно контролировать физическое и психическое состояние младенцев, используя стандартизированные педиатрические инструменты и концентрацию лекарственных средств в крови матери и младенца.

Литература

1. Kohen D. Psychiatric medication in pregnancy//Advances in Psychiatric Treatment 2004. Vol. 10. – P. 59–66.

2. Burt V. K., Suri R., Althuler L., Stowe Z., Hendrick V. C., Muntean E. The Use of Psychotropic Medications During Breast-Feeding//The American Journal of Psychiatry 2001; 158:7, P. 1001–1009.

3. Психотропные средства: Справочник практикующего врача / Ф. Бочнер, Дж. Аллардайс, Д. Эймс и др. Пер с англ. А. Н. Редькина. Науч. Ред. рус. Изд. Ю. А.Александровский. – М.: Литтерра, 2006. – 296 с. (Терапевтические справочники)

Приложения

Приложение 1
Лекарственные взаимодействия психотропных средств (Обзор)

Д. И. Малин

Большинство психически больных получают комбинированную психофармакотерапию. Одновременное использование психотропных средств различных групп и классов позволяет эффективно воздействовать на разные виды психических нарушений у больных со сложной полиморфной симптоматикой и добиваться клинического улучшения в случаях резистентности к монотерапии каким-либо одним препаратом. Однако не во всех случаях одновременное назначение большого количества психотропных средств бывает клинически оправданным. Психически больным с сопутствующей соматической патологией психотропные средства назначают в комбинации с другими лекарственными препаратами, применяемыми при лечении различных соматических заболеваний.

При совместном назначении нескольких фармакологических средств следует учитывать лекарственные взаимодействия препаратов. Установлено, что при назначении 1–5 препаратов побочные эффекты, связанные с их применением, наблюдаются у 4 % больных. При одновременном применении 16–20 медикаментов осложнения наблюдаются у 54 % больных.

Под взаимодействием лекарственных препаратов подразумеваются такие явления, когда одновременное назначение двух или более лекарственных веществ дает эффект, отличающийся от эффекта, наблюдаемого при применении каждого из них в отдельности. Результатом взаимодействия лекарственных веществ чаще является изменение интенсивности эффекта препаратов, реже наблюдаются качественные изменения в их действии.

Различают разные виды лекарственных взаимодействий на клиническом уровне. Если при сочетании двух препаратов действие их равняется сумме эффектов, вызываемых каждым из препаратов в отдельности, говорят о суммации, или аддиктивном синергизме (ЭфАБ=ЭфА +ЭфБ). Например, при сочетанном назначении нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, антигистаминных средств наблюдается суммация их седативного действия и увеличивается угнетающее влияние на ЦНС.

Если в результате взаимодействия лекарственных веществ наблюдается значительное усиление эффективности одного из них под влиянием другого и конечное действие препарата превышает сумму эффектов, вызываемых каждым препаратом в отдельности, говорят о потенцировании, или супрааддиктивном синергизме (ЭфАБ>ЭфА+ЭфБ). Примером супрааддиктивного синергизма является усиление нейролептиками (аминазином, дроперидолом) и транквилизаторами (диазепамом, феназепамом) действия местных и центральных анестетиков и мышечных релаксантов, в связи с чем эти психотропные средства используются для премедикации перед проведением наркоза.

Если при сочетанном применении препаратов действие одного из них под влиянием другого уменьшается или устраняется полностью, говорят об антагонизме, при этом суммарный эффект становится меньше суммы эффектов каждого препарата в отдельности (ЭфАБ<ЭфА +ЭфБ). Например, при сочетании транквилизаторов с оральными контрацептивами усиливается метаболизм последних, в связи с чем ослабляется их эффект и повышается риск развития беременности.

Таблица 1. Изоферменты цитохрома Р-450 и метаболизм некоторых лекарственных препаратов

Препараты	Р-450 1А2	Р-450ПС19	Р-450ПС9/10	Р-450ПD6	Р-450ПА4
Нейролептики	Клозапин Галоперидол			Клозапин, флуфеназин, галоперидол, перфеназин, ремоксиприд, рисперидон, тиоридазин, тиотиксен, флупентиксол	
Антидепрессанты	Амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, флувоксамин	Амитриптилин, циталопрам, кломипрамин, имипрамин, моклобемид, флувоксамин, флуоксетин	Моклобемид, флуоксетин	Амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин, триимипрамин, миансерин, тразадон, сертралин, флуоксетин, пароксетин, моклобемид, венлафаксин	Амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин
Транквилизаторы		Диазепам			Альпразолам, бромазепам, диазепам, мидазолам, триазолам
Барбитураты		Фенобарбитал, гексенал			
Антиконвульсанты		Дифенин			Карбамазепин
Антиаритмические препараты				Максилетин, пропафенон, энкаинид, флекаинид, хинидин	Хинидин, лидокаин, пропафенон, амидарон, дизопирамид
Бета-адреноблокаторы	Анаприлин	Анаприлин		Анаприлин, метопролол, тимолол, буфаролол, апренолон	
Ненаркотические анальгетики	Парацетамол, фенацетин		Ибупрофен, напроксен, толбутамид		
Блокаторы кальциевых каналов	Верапамил				Нифедипин, верапамил, дилтиазем, фелодипин
Метилксантины	Кофеин, теофиллин, аминофиллин				
Антибиотики		Рифампицин			Эритромицин, кларитромицин
Гормоны					Кортизол, дексаметазон, этинилэстрадиол, тестостерон
Препараты других групп	Кокаин, такрин, R-варфарин	S-мефенитоин, омепразол, прогуанил	S-варфарин	Амфетамин, дебрисоквин, индорамин, пергексилин, фенформин, томоксетин, спартеин, кодеин, морфин, декстраметорфан, брофаромин	Цисаприд, циклоспорин, тамоксифен, ловастатин, дапсон, алфентанил, декстраметорфан, винбластин, астемизол, терфенадин
Продукты	Грейпфрутовый сок, петрушка, пастернак, сельдерей				

Внимание! *Во избежание конкурентного ингибирования микросомальных ферментов печени не следует назначать совместно препараты, метаболизированные одним семейством изоферментов цитохрома Р-450.*

Различают фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия лекарственных средств. Фармакокинетические взаимодействия обуславливают нарушения всасывания, распределения, связывания с белками плазмы крови и тканями, биотрансформации и выделения одного препарата под воздействием другого. Нарушение всасывания (абсорбции) через желудочно – кишечный тракт при лекарственном взаимодействии препаратов может происходить либо в результате адсорбции одного из них на поверхности другого, либо в результате изменения pH среды. Психотропные средства адсорбируются на гель – структурах антацидных препаратов (альмагель, фосфалюгель и др.), вследствие чего нарушается их всасывание и снижается эффективность терапии. Повышение или снижение кислотности содержимого желудка

и кишечника, возникающее при применении различных лекарственных средств (например, холинолитиков), может приводить к изменению ионизации молекул психотропных препаратов и влиять на скорость их абсорбции.

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия психотропных средств

Препараты	**Препараты, с которыми отмечено взаимодействие**	**Результат взаимодействия**
Нейролептики		
Всасывание	Антацидные препараты и холинолитики	Замедление всасывания нейролептиков из желудочно-кишечного тракта
Метаболизм	Фенамин	Угнетение метаболизма фенамина и увеличение продолжительности его действия
	Трициклические антидепрессанты	Угнетение метаболизма трициклических депрессантов и повышение их концентрации в крови с усилением их основного действия и побочных эффектов
	Антидепрессанты - необратимые ингибиторы МАО	Сочетать не рекомендуется. При сочетании замедление метаболизма нейролептиков и усиление их побочного эффекта
	Противосудорожные препараты (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал)	Ускорение метаболизма нейролептиков, уменьшение их концентрации в крови и ослабление клинического действия
	Оральные контрацептивы	Повышение уровня фенотиазинов в крови под влиянием оральных контрацептивов и усиление их действия
	Бета-адреноблокаторы	Фенотиазины замедляют метаболизм анаприлина, одновременно анаприлин замедляет метаболизм фенотиазинов, что приводит к повышению концентрации этих препаратов в крови
	Антикоагулянты непрямого действия	Галоперидол снижает эффективность непрямых антикоагулянтов; производные фенотиазина усиливают их эффекты
	Парацетамол, циметидин, тетурам, фуразолидон	Угнетение метаболизма фенотиазинов и повышение их концентрации в крови с усилением их основного действия и побочных эффектов
	Выделение Соли лития, фенобарбитал	Фенотиазины стимулируют экскрецию солей лития. Увеличение экскреции с мочой аминазина

	Фармакодинамика Трициклические антидепрессанты, снотворные, транквилизаторы, центральные и местные анестетики, наркотические анальгетики	Усиление действия центральных и местных анестетиков, седативных средств, наркотических анальгетиков. Усиление их угнетающего влияния на ЦНС
	Адреномиметики (адреналин, норадреналин, мезатон, эфедрин)	Снижение прессорного эффекта симпатомиметиков. Адреналин и норадреналин могут усиливать гипотонию
	Антигистаминные средства	Усиление угнетающего действия на ЦНС. Усиление холинолитических эффектов
	Препараты с холинолитической активностью(Н- и М- холиноблокаторы)	Суммация холинолитического действия
	М-холиномиметики, антихолинэстеразные препараты	Наблюдается двусторонний антагонизм, проявляющийся уменьшением под влиянием нейролептиков эффектов М-холиномиметиков и антихолинэстеразных препаратов. Уменьшается холинолитическое действие нейролептиков
	Антидепрессанты - необратимые ингибиторы МАО	Сочетать не рекомендуется из-за усиления экстрапирамидных расстройств и развития артериальной гипертонии
	Соли лития	При сочетании солей лития с производными фенотиазина и галоперидолом возможны нейротоксические эффекты, развитие экстрапирамидных нарушений, гиперкинезии. Сочетание возможно при усиленном контроле за состоянием больного и динамикой лабораторных показателей (содержание лития в крови)
	Инсулин и противодиабетические препараты	Уменьшение гипогликемического действия препаратов
	Диуретики	Усиление гипотензивного и кардиотоксического действия тиазидных диуретиков. Существует вероятность развития гипергидропексического синдрома
	Противоэпилептические средства	Уменьшение эффективности противоэпилептических средств. Снижение под влиянием аминазина и тиоридазина порога судорожной активности
	Вальпроат натрия	В обычных дозах потенцирует действие нейролептиков; в низких дозах уменьшает их побочные эффекты
	Мидантан, леводопа, бромокриптин	Антагонизм в плане воздействия на экстрапирамидные нарушения
	Анорексигенные вещества	Уменьшение анорексигенного эффекта

	Миорелаксанты (дитилин)	Усиление действия миорелаксантов с увеличением продолжительности нервно-мышечной блокады
	Хинидин	Ряд нейролептиков оказывает хинидиноподобное действие, в связи с чем при совместном применении наблюдаются синергизм и отрицательное инотропное воздействие на сердце
	Метилдопа	Имеются данные о повышении артериального давления при сочетании с трифтазином. Отмечены случаи развития деменции при сочетании с галоперидолом
	Октадин	Снижение гипотензивного эффекта при сочетании с галоперидолом и аминазином, развитие гипотонии при сочетании с тиоридазином.
	Бета-адреноблокаторы	Устраняют негативные изменения показателей ЭКГ, вызванные производными фенотиазина. Фенотиазины и тиоксантены усиливают нежелательные эффекты бета-адреноблокаторов. Сами бета-адреноблокаторы усиливают угнетающее действие нейролептиков на ЦНС. Сочетать следует с осторожностью
	Альфа-адреноблокаторы	Усиление действия альфа-адреноблокаторов в связи с тем, что некоторые нейролептики обладают способностью блокировать альфа-адреноблокаторы
	Клофелин	Уменьшение антигипертензивного действия клофелина и усиление его угнетающего влияния на ЦНС. При парентеральном введении нейролептиков больным, принимающим клофелин, возможно развитие гипертонического криза, который можно предупредить или ослабить альфа-адреноблокаторами
	Психостимуляторы	Пролонгирование аминазином повышенной двигательной активности фенамина, что связано с увеличением его концентрации в мозге. Действие других психостимуляторов ослабляется. При сочетании нейролептиков с психостимуляторами возможно обострение шизофрении
	Сердечные гликозиды	Ряд нейролептиков (тиоридазин и др.) оказывает хинидиноподобное действие и может снижать положительное инотропное действие сердечных глюкозидов
	Тетрациклины	Увеличивается риск токсического поражения печени

Транквилизаторы бензодиазепиновые		
Всасывание	Антацидные препараты, холинолитики	Замедление всасывания бензодиазепинов из желудочно-кишечного тракта. Отсрочка начала их действия
Метаболизм	Дифенин, непрямые антикоагулянты, кортикостероиды	За счет индукции транквилизаторами микросомальных ферментов печени ускоряется метаболизм перечисленных препаратов, снижается их концентрация в крови и уменьшаются клинические эффекты
	Оральные контрацептивы	Ускоряется метаболизм оральных контрацептивов, снижается их концентрация в крови. Повышается риск возникновения беременности. Одновременно замедляется метаболизм транквилизаторов, увеличивается их период полусуществования и усиливаются их основное действие и побочные эффекты
	Амитриптилин	Повышение концентрации амитриптилина в крови под влиянием диазепама за счет угнетения его метаболизма
	Циметидин, тетурам	Резкое угнетение метаболизма бензодиазепинов, подвергающихся гидроксилированию и деалкилированию (диазепам, хлордиазепоксид, нитразепам, медазепам, альпразолам, триазолам), усиление их основного действия и побочных эффектов. Фармакокинетика оксазепама и лоразепама не меняется
	Вальпроат натрия	Замедление метаболизма диазепама и увеличение его содержания в крови
Фармакодинамика	Алкоголь	Возможно резкое угнетение ЦНС с развитием тяжелых форм расстройств сознания, описаны летальные исходы
	Седативные, снотворные, нейролептики, антидепрессанты	Взаимное потенцирование седативного эффекта. Усиление угнетающего влияния на ЦНС
	Психостимуляторы	Антагонизм
	Наркотические анальгетики, центральные и местные анестетики, мышечные релаксанты	Потенцирование анальгетического эффекта, усиление и пролонгирование эффекта миорелаксантов
	Антипаркинсонические препараты	Повышение эффективности антипаркинсонических препаратов
	Холинолитики, ганглиоблокаторы, препараты с холинолитическим действием	Суммация холинолитического эффекта. При сочетании с амитриптилином за счет усиления холинолитического действия возможны делириозные расстройства сознания
	Адреномиметики, кортикостероиды	Антагонизм
	Антидепрессанты - необратимые ингибиторы МАО	Несовместимость
	Антигистаминные препараты	Усиление седативного и холинолитического действия
	Фенамин	Увеличение под действием бензодиазепинов двигательной активности и стереотипий
	Сердечные гликозиды	Возрастание под влиянием бензодиазепинов кардиотоксичности сердечных гликозидов
	Сукцинилхолин	Увеличение под влиянием бензодиазепинов нервно-мышечной блокады

Другие лекарственные препараты могут влиять на механизмы распределения и связывания психотропных средств с белками плазмы крови. Многие психотропные средства, попадая в кровь, обратимо связываются с белками. В связанном с белками виде препараты не активны и не оказывают фармакологического действия. Лекарственные препараты могут связываться с различными белками, но наиболее часто с альбумином, у которого имеется не менее 10 участков с различным аффинитетом к разным препаратам. При нарушении связывания препарата с альбумином увеличивается его свободная, активная форма в крови и усиливаются терапевтическое действие и побочные эффекты. Например, салицилаты могут повышать концентрацию трициклических антидепрессантов в крови из-за отрицательного связывания с белками крови. Действие психотропных средств может существенно зависеть от их выделения из организма. Отмечено, что тетурам может уменьшать выделение хлордиазепоксида (элениума). Фенотиазины стимулируют экскрецию солей лития, фенобарбитал увеличивает экскрецию аминазина.

В последние годы важное значение в механизмах лекарственных взаимодействий психотропных средств отводится процессам биотрансформации препаратов в печени с участием

ферментов микросомального окисления цитохромов Р-450. Ксенобиотики и многие лекарственные вещества, в том числе и психотропные препараты, подвергаются метаболизму в результате микросомального окисления, связываясь с цитохромами Р-450. Эти цитохромы являются первичными компонентами в окислительной ферментной системе. Дальнейшее окисление лекарственных препаратов происходит под влиянием оксидазы и редуктазы при участии НАДФ и молекулярного кислорода. Разные лекарственные средства могут повышать или снижать активность микросомальных ферментов, а некоторые даже их разрушают. При одновременном назначении психотропных средств с индукторами микросомальных ферментов (барбитураты, рифампицин, изониазид, карбамазепин, фенитоин) их метаболизм ускоряется, что приводит к снижению эффективности психофармакотерапии. Никотин усиливает биотрансформацию большинства лекарственных препаратов, в том числе и психотропных средств, что приводит к снижению их концентрации в плазме крови. Поэтому у курильщиков эффективность психофармакотерапии заметно снижается, а для достижения желаемого эффекта может потребоваться увеличение дозы принимаемых препаратов. Наиболее опасным является одновременный прием алкоголя и психотропных средств – нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, гипнотиков. Алкоголь усиливает угнетающее воздействие психотропных средств на ЦНС, вызывая развитие тяжелых побочных эффектов и осложнений с нарушением сознания, расстройством дыхания и кровообращения. Одновременно сами психотропные средства усиливают токсическое действие алкоголя на ЦНС. При приеме алкоголя и трициклических антидепрессантов отмечено появление экстрапирамидных расстройств – нарушений, не свойственных этому классу психотропных средств. При сочетании с ингибиторами микросомальных печеночных ферментов (циметидином, хинидином, эритромицином и другими макролидами), наоборот, метаболизм психотропных средств замедляется, что приводит к усилению терапевтического действия препаратов, при котором могут появляться их побочные эффекты. Например, вальпроат натрия за счет ингибирующего влияния на ферменты микросомального окисления может приводить к повышению содержания в плазме крови некоторых антидепрессантов. Неспецифический ингибитор микросомальных ферментов печени циметидин приводит к повышению концентрации ряда психотропных препаратов в плазме крови при их совместном назначении. Взаимодействия, приводящие к повышению концентрации препарата в плазме крови, имеют важное значение для лекарственных средств с узким терапевтическим индексом при близости терапевтического и токсического уровней концентрации в плазме крови. Из психотропных средств к препаратам с узким терапевтическим индексом относятся трициклические антидепрессанты, соли лития и вальпроевой кислоты, карбамазепин. Разные препараты подвергаются биотрансформации при участии различных изоферментов цитохрома Р-450 (табл. 1). Угнетение биотрансформации одного лекарственного вещества другим в результате конкурентного ингибирования микросомальных ферментов печени возможно в тех случаях, когда в метаболизме обоих веществ участвуют одни и те же ферменты. Так, при совместном назначении кодеина и хинидина (оба препарата метаболизируются семейством изофермента цитохрома Р-4502D6) исчезает обезболивающий эффект кодеина в результате нарушения его метаболизма и превращения в морфин. Отмечено повышение по этой же причине уровня имипрамина, дезипрамина и карбамазепина при их совместном назначении с флуоксетином. Нейролептик клозапин (азалептин, лепонекс) предположительно является субстратом для цитохрома Р-450IA2. При совместном назначении клозапина с флувоксамином, метаболизирующегося с помощью этого же изофермента, повышается концентрация клозапина в плазме крови. С целью профилактики нежелательных лекарственных взаимодействий следует избегать одновременного назначения средств, подвергающихся биотрансформации одним и тем же изоферментом семейства цитохромов Р-450. Информация о том, какие препараты являются субстратами и ингибиторами изоферментов цитохрома Р-450, может помочь врачам предвидеть возможные неблагоприятные лекарствен-

ные взаимодействия, предупредить нежелательные побочные эффекты и выбрать оптимальную терапевтическую тактику. Поэтому в последние годы The United States Food and Drug Administration (FDA) требуют от производителей лекарств указывать, какие основные изоферменты цитохрома Р-450 участвуют в метаболизме нового препарата. Психотропные препараты могут взаимодействовать между собой и с другими препаратами на уровне рецепторов или нейромедиаторов. При этом биотрансформация лекарственных средств не изменяется. Подобного рода взаимодействия называют фармакодинамическими. Примером фармакодинамического взаимодействия и конкурентного воздействия на рецепторы является сочетание нейролептиков производных фенотиазина и трициклических антидепрессантов с центральными а2–адреномиметиками (клофелин, допегит), в результате чего уменьшается гипотензивный эффект последних. Другим примером является усиление выраженности центральных и периферических холинолитических эффектов при сочетании нейролептиков и трициклических антидепрессантов. В качестве примера влияния на медиаторы можно привести развитие артериальной гипертензии и других побочных явлений при сочетанном назначении трициклических антидепрессантов и адреномиметиков с антидепрессантами – ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Известно, что фармакодинамические взаимодействия появляются тогда, когда механизм действия одного препарата пересекается с механизмом действия другого. Поэтому чем больше число рецепторов и нейромедиаторных систем, на которые влияет препарат, тем выше вероятность фармакодинамического взаимодействия. Так, благодаря избирательности фармакологического действия ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам) меньше взаимодействуют на фармакодинамическом уровне, чем трициклические антидепрессанты и ингибиторы МАО. Необратимые ингибиторы МАО несовместимы с большинством психотропных препаратов. Во избежание развития тираминовых реакций необратимые ингибиторы МАО нельзя назначать с некоторыми пищевыми продуктами, содержащими тирамин. Необходимо соблюдение особой диеты с исключением из пищевого рациона некоторых продуктов (копчености, сыр, кефир, сметана, кофе, шоколад, дрожжи, бобовые, пиво, красное вино, консервированные финики, бананы, авокадо, говяжья и куриная печень).

Существуют также физико – химические и химические взаимодействия, которые могут происходить как в организме человека, так и вне его: в шприце или в системе для инфузий, в результате этих взаимодействий образуются соединения, обладающие или не обладающие биологической активностью.

Наиболее важные лекарственные взаимодействия, описанные в литературе и наблюдавшиеся автором лично, которые следует учитывать при назначении препаратов, представлены в таблице 3.

Таблица 3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Препараты	Препараты, с которыми отмечено взаимодействие	Результат взаимодействия
1	2	3
Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, мелипрамин, кломипрамин, дезипрамин, тримипрамин)		
Метаболизм	Нейролептики	Замедление метаболизма нейролептиков и антидепрессантов, усиление их клинических эффектов и побочного действия
	Транквилизаторы	Замедление метаболизма транквилизаторов с усилением их основного и побочного действия
	Антидепрессанты - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Замедление метаболизма некоторых трициклических антидепрессантов и повышение их концентрации в крови. Замедляется метаболизм и серотонинергических антидепрессантов
	Противосудорожные препараты: фенитоин, карбамазепин и др.	Усиление метаболизма трициклических антидепрессантов и снижение их концентрации в крови
	Вальпроат натрия	Замедление метаболизма трициклических антидепрессантов и усиление их основного действия и побочных эффектов
	Барбитураты	Усиление метаболизма трициклических антидепрессантов и снижение их концентрации в крови
	Соли лития	Задержка мочеиспускания за счет холинолитического эффекта трициклических антидепрессантов и повышение содержания лития в крови
	Оральные контрацептивы и эстрогенные препараты	Замедление метаболизма трициклических антидепрессантов, повышение их концентрации в крови, усиление основного действия и побочных эффектов
	Фенамин	Подавление метаболизма фенамина и повышение его концентрации в крови
	Фуразолидон	Описаны случаи возникновения острого психоза при сочетании амитриптилина с фуразолидоном. Нарушение метаболизма фуразолидона с блокадой печеночных ферментов
	Непрямые антикоагулянты (кумарины)	Подавление метаболизма антикоагулянтов и усиление их действия
	Циметидин	Замедление метаболизма трициклических антидепрессантов, усиление их основного действия и побочных эффектов
	Противовоспалительные препараты: салицилаты, амидопирин, бутадион	Повышение под влиянием противовоспалительных препаратов концентрации трициклических антидепрессантов в крови, усиление их основного действия и побочных эффектов. Описан летальный исход после приема высокой дозы аспирина на фоне лечения мелипрамином
Выделение	Соли лития	Замедление выделения солей лития, повышение их концентрации в крови, возможно появление токсических эффектов
Фармакодинамика	Нейролептики, транквилизаторы, наркотические анальгетики, центральные и местные анестетики	Усиление седативного и угнетающего действия нейролептиков, транквилизаторов, наркотических анальгетиков на ЦНС. Потенцирование анальгетического эффекта
	Психостимуляторы	Усиление психостимулирующего действия фенамина и тимоаналептического эффекта антидепрессантов. Периферические симпатомиметические эффекты фенамина ослабляются
	Препараты с холинолитической активностью (антихолинергические средства, антигистаминные препараты, антипаркинсонические корректоры, некоторые Нейролептики, транквилизаторы)	Суммирование холинолитического действия. При сочетании с нейролептиками, антипаркинсоническими корректорами за счет усиления центрального и периферического холинолитического действия возможно развитие делирия (тимонейролептического синдрома)
	Антихолинэстеразные препараты: прозерин, галантамин, физостигмин и др.	Двусторонний антагонизм. Снижается миотонический эффект антихолинэстеразных препаратов. Токсические явления, наблюдаемые при передозировке трициклических антидепрессантов, устраняются при помощи антихолинэстеразных средств (центральные эффекты - галантамином и физостигмином, периферические - прозерином)
	Антиаритмические препараты: хинидин, новокаинамид, верапамил, аймалин. Сердечные гликозиды: дигоксин и др.	Трициклические антидепрессанты оказывают хинидиноподобное действие и могут усиливать кардиотоксическое и отрицательное ионотропное действие антиаритмических средств и сердечных гликозидов

	Противоэпилептические препараты: фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин и др.	Под влиянием трициклических антидепрессантов (особенно мелипрамина) готовность к судорожным реакциям повышается, что может потребовать увеличения дозы противоэпилептических средств. Возможно усиление угнетающего действия препаратов на ЦНС. Однако имеются указания на усиление терапевтического эффекта противосудорожных средств при их сочетании с амитриптилином
	Антидепрессанты - необратимые ингибиторы МАО: фенелзин, транилципрамин, ниаламид	Из-за развития серьезных осложнений сочетать не рекомендуется. Имеются данные о возможности присоединения ингибиторов МАО к трициклическим антидепрессантам (за исключением мелипрамина) у больных с резистентными депрессиями при соблюдении некоторых условий
	Адреномиметики	Повышение прессорной активности адреномиметиков
	Витамин Bg	Уменьшение побочных эффектов антидепрессантов
	Гипотензивные средства: клофелин, октадин, метилдофа, резерпин	Уменьшение гипотензивного эффекта. Возможны парадоксальные эффекты в виде повышения артериального давления. Усиление седативного эффекта
	Диуретики	Увеличение секреции антидиуретического гормона с развитием гипергидропексического синдрома (сонливость, вялость, головная боль, анорексия, рвота и др.). Антигипертензивный эффект диуретиков может усиливаться
	Периферические вазодилататоры: гидралазин, диазоксид, миноксидил, нитропруссид натрия	Усиление тахикардии, развитие артериальной гипотензии
	Бета-адреноблокаторы	Возможно усиление отрицательного инотропного действия бета-адреноблокаторов. Уменьшение тахикардии, вызываемой трициклическими антидепрессантами. Усиление угнетающего действия на ЦНС и седативного эффекта трициклических антидепрессантов
	Гормоны щитовидной железы	Усиление адренергических эффектов, возможно развитие аритмии, приступов стенокардии
	Ноотропы	Усиление тимоаналептического действия и уменьшение побочных эффектов трициклических антидепрессантов. Возможно усиление тревоги
	Тетурам, циклофосфан	Возможны токсические реакции

Тетрациклические антидепрессанты – мапротилин (людиомил), миансерин (леривон), амоксапин и др.

Метаболизм	Противосудорожные препараты: барбитураты, фенитоин, карбамазепин	Усиление метаболизма антидепрессантов, снижение их концентрации в крови и уменьшение антидепрессивной активности. Возможны повышение содержания фенитоина в крови и усиление его побочного действия
	Транквилизаторы, бета-адреноблокаторы	Замедление метаболизма антидепрессантов и бета-адреноблокаторов и повышение их концентрации в крови
Фармакодинамика	Алкоголь, седативные снотворные препараты	Усиление угнетающего влияния на ЦНС, потенцирование седативного действия
	Адреномиметики	Усиление прессорного эффекта симпатомиметиков
	Антихолинергические препараты, леводопа	Усиление действия антихолинергических препаратов и леводопы
	Гипотензивные средства: октадин, резерпин, метилдопа	Ослабление антигипертензивного действия и усиление угнетающего влияния на ЦНС
	Противосудорожные препараты	Ослабление эффекта противосудорожных средств, так как людиомил понижает порог судорожной активности

Антидепрессанты - необратимые ингибиторы МАО (фенелзин, транилципромин, ниаламид)

Метаболизм	Нейролептики, бензодиазепины, антигистаминные препараты	Угнетение под влиянием ингибиторов МАО метаболизма препаратов с усилением их действия и развитием тяжелых побочных эффектов
Фармакодинамика	Наркотические анальгетики, центральные анестетики, барбитураты, алкоголь	Сочетание с этими препаратами может вызывать гипотонию, токсические явления, коматозные состояния, угнетение дыхания, гипертермию, судороги
	Гипотензивные препараты	Парадоксальный эффект с повышением артериального давления
	Бета-адреноблокаторы	Опасность развития гипертонического криза
	Адреномиметики, продукты, содержащие тирамин, аналептики: лобелии, цититон, бемигрид	При сочетании с этими препаратами возможны развитие гипертонического криза, повышение внутричерепного давления, сердечные аритмии, стенокардия, судороги. Описаны случаи с летальным исходом. Опасность осложнений сохраняется 2 нед
	Оральные контрацептивы	Повышение гепатотоксичности оральных контрацептивов
	Антихолинергические средства, антипаркинсонические корректоры	Потенцирование холинолитического действия, возможно развитие делирия
	Гормоны щитовидной железы	Усиление нежелательных эффектов ингибиторов МАО за счет повышения чувствительности адренорецепторов к адреномиметикам
	Карбамазепин	При сочетанном применении возможно появление токсических эффектов. Сочетать не рекомендуется.

	Антидепрессанты - ингибиторы МАО необратимого действия	Два антидепрессанта ингибитора МАО нельзя назначать одновременно. Между их последовательным применением должен соблюдаться интервал в 2 нед
	Трициклические и тетрациклические антидепрессанты	Из-за развития побочных эффектов сочетать не рекомендуется. Необходим 2-3-недельный перерыв после последнего приема ингибиторов МАО. При резистентных депрессиях возможно присоединение к трициклическим антидепрессантам (за исключением кломипрамина, имипрамина) ингибиторов МАО при соблюдении соответствующих правил
	Антидепрессанты, избирательно ингибирующие обратный захват серотонина, кломипрамин	Сочетать нельзя из-за развития тяжелого осложнения - "серотонинового синдрома"
	Инсулин и антидиабетические препараты	Потенцирование гипогликемического действия инсулина и антидиабетических препаратов
	Диуретики	Потенцирование гипотензивного и мочегонного эффекта диуретиков
	Леводопа	Сочетать противопоказано из-за развития опасных осложнений
	Анорексигенные вещества: дезопимон, фепранон	Комбинация нерациональна из-за развития побочных эффектов
Антидепрессанты - обратимые ингибиторы МАО (моклобемид, пиразидол и др.)		
Метаболизм	Циметидин	Замедление метаболизма антидепрессантов с усилением их основного действия и побочных эффектов
Фармакодинамика	Адреномиметики, продукты, содержащие тирамин	Усиление вазопрессорного эффекта
	Гормоны щитовидной железы	Возможно развитие гипертонии
	Кломипрамин, серотонинергические антидепрессанты	Возможно появление симптомов, свидетельствующих о серотонинергической гиперактивности (гипертермия, спутанность сознания, повышение рефлексов, миоклонус)
	Трициклические антидепрессанты	Совместное назначение не рекомендуется из-за возможности развития неблагоприятных эффектов. Назначать трициклические антидепрессанты можно сразу после отмены обратимых ингибиторов МАО
	Антидепрессанты - необратимые ингибиторы МАО	Совместное назначение не рекомендуется из-за возможности развития неблагоприятных эффектов. Необратимые ингибиторы МАО можно назначать сразу после отмены обратимых ингибиторов МАО
	Декстраметорфан (при простудных заболеваниях)	Сочетать нельзя из-за возможности токсических реакций со стороны ЦНС

Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувок-самин, сертралин, пароксетин, циталопрам)

Метаболизм	Противосудорожные препараты: фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин	Усиление метаболизма антидепрессантов, повышение их концентрации в крови с усилением их основного действия и побочных эффектов
	Циметидин	Угнетение метаболизма антидепрессантов, повышение их концентрации в крови с усилением их основного действия и побочных эффектов
	Варфарин	Увеличение протромбинового времени и повышение кровоточивости
Фармакодинамика	Антидепрессанты - необратимые ингибиторы МАО, 1-триптофан, декстраметафан	Сочетать нельзя из-за развития тяжелого осложнения - "серотонинового синдрома". После приема ингибиторов МАО назначать серотонинергические антидепрессанты можно через 2 нед. После приема флуоксетина назначать ингибиторы МАО можно только через 5 нед
	Антидепрессанты - обратимые ингибиторы МАО Соли лития	Сочетать следует с осторожностью из-за возможности развития серотонинергической гиперстимуляции Усиление серотонинергических эффектов антидепрессантов. Усиление побочных эффектов солей лития и изменение их концентрации в крови
	Алкоголь, седативные и снотворные средства	Усиление угнетающего влияния седативных снотворных средств и алкоголя на ЦНС с развитием нежелательных эффектов
Лекарственные взаимодействия отдельных серотонинергических антидепрессантов на уровне метаболизма		
Пароксетин (паксил)	Вальпроат натрия	Замедление метаболизма пароксетина и повышение его концентрации в крови
	Нейролептики, трициклические антидепрессанты	Замедление метаболизма некоторых нейролептиков (пимозид, этаперазин и др.) и трициклических антидепрессантов и повышение их концентрации в крови с возможным усилением их побочного действия
Флувоксамин	Нейролептики производные бутирофенона	Замедление метаболизма галоперидола и увеличение его концентрации в крови в 2 раза. Одновременно увеличивается концентрация флувоксамина в 2-10 раз
	Клозапин (лепонекс)	Угнетение метаболизма клозепина и повышение его концентрации в крови
	Трициклические антидепрессанты	Замедление метаболизма некоторых трициклических антидепрессантов, возможно значительное повышение их концентрации в крови и развитие токсических явлений
	Бета-адреноблокасторы , теофиллин, кофеин, альпразолам, карбамазепин	Замедление под влиянием флувоксамина биотрансформации этих веществ с повышением их концентрации в крови и возможным развитием токсических явлений

Флуоксетин (прозак)	Антибиотики-макролиды: эритромицин, кларитромицин и др.	Замедление метаболизма флуоксетина и повышение его концентрации в крови с возможным развитием токсических явлений
	Трициклические антидепрессанты, тразадон, альпразолам, карбамазепин, вальпроат натрия, бета-адреноблокаторы	Замедление метаболизма указанных препаратов под влиянием флуоксетина. Возможно значительное повышение их концентрации в крови с развитием токсических явлений
Сертралин (золофт)	Трициклические антидепрессанты: имипрамин, дезипрамин	Замедление метаболизма дезипрамина и увеличение его концентрации в крови на 50 %
	Диазепам, толбутамид	Снижение плазменного клиренса диазепама и толбутамида и незначительное повышение их концентрации в крови
	Соли лития	Усиление побочных эффектов солей лития. Влияние на концентрацию солей лития в крови не обнаружено
Нормотимики, соли лития		
Выделение	Алкализирующие мочу средства	При щелочной реакции мочи действие солей лития уменьшается, так как его выделение с мочой ускоряется
	Трициклические антидепрессанты	Уменьшение выделения солей лития под влиянием трициклических антидепрессантов и повышение его концентрации в крови
	Ненаркотические анальгетики (бутадиен, индометацин и др.)	Угнетение почечной экскреции лития, повышение его концентрации в крови
	Диуретики	Под влиянием спиронолактона, тиазидных диуретиков, фуросемида концентрация лития в крови может значительно повышаться. Диакарб и осмотические диуретики (маннит) ускоряют выделение лития и могут применяться при отравлении им
	Натрия хлорид	Увеличение потребления натрия хлорида ведет к снижению концентрации лития в крови и, наоборот, уменьшение потребления натрия хлорида приводит к повышению содержания лития в крови с развитием токсических явлений. Натрия хлорид применяется при интоксикации литием
	Ортофен	Уменьшение под влиянием ортофена выделения лития и увеличение его побочного действия
	Теофиллин, эуфиллин	Ускорение выделения лития и уменьшение его клинических эффектов
	Тетрациклины	Уменьшение выделения лития под влиянием тетрациклинов и повышение его концентрации в крови с возможным развитием токсических явлений

Фармакодинамика	Бета-адреноблокаторы	Ослабление нежелательных эффектов лития под влиянием бета-адреноблокаторов. Могут применяться при гипертензии у больных, принимающих соли лития
	Адреномиметики	Снижение прессорной реакции на введение норадреналина
	Верапамил	Возможно появление кардиотоксических и других побочных эффектов у больных с неопластическими процессами, осложненными сердечно-сосудистыми заболеваниями
	Трициклические антидепрессанты	Потенцирование действия трициклических антидепрессантов под влиянием солей лития
	Антидепрессанты, избирательно ингибирующие обратный захват серотонина	Усиление серотонинергических побочных эффектов антидепрессантов. Усиление побочных эффектов солей лития, возможно изменение их концентрации в крови
	Нейролептики	Возможно развитие нейротоксических реакций при наличии предрасполагающих факторов (высокие дозы препаратов, органическая патология ЦНС, наличие инфекции, лихорадка, дегидратация)
	Дифенин	Усиление под влиянием дифенина нежелательных эффектов лития
	Препараты йода	Сочетать не рекомендуется из-за выраженного побочного влияния на функцию щитовидной железы (гипотиреоидное и струмогенное действие)
	Карбамазепин Леводопа	Сочетание возможно, однако следует иметь в виду усиление побочного действия лития без изменения его концентрации в крови Сочетание нерационально из-за возможности развития дискинезий и галлюцинаций у больных паркинсонизмом
	Метилдофа	Возможно увеличение токсического действия лития без изменения его концентрации в крови
	Миорелаксанты	Усиление эффекта миорелаксантов
	Сердечные гликозиды	Использование нерационально. Возможны усиление нежелательных эффектов лития и развитие сердечных аритмий
	Ингаляционные анестетики	Следует отменять препарат лития за 1-2 дня до операции
	Диазепам	Имеются сообщения о развитии гипотермии при сочетании этих препаратов
	Фенамин	Под влиянием лития возможно уменьшение психостимулирующего и анорексигенного действия фенамина
	Гормоны щитовидной железы	Лития карбонат обладает антитиреоидной активностью и тормозит выделение тиреоидного гормона. В связи с этим, возможно его применение при лечении больных с диффузным токсическим зобом. В случае развития зоба под влиянием препаратов лития назначают гормоны щи-

		товидной железы
Карбамазепин		
Метаболизм	Оральные контрацептивы	Усиление метаболизма оральных контрацептивов и ослабление их действия
	Антикоагулянты непрямого действия	Усиление метаболизма непрямых антикоагулянтов и ослабление их действия
	Барбитураты	Ускорение метаболизма карбамазепина под влиянием барбитуратов
	Верапамил	Торможение метаболизма карбамазепина и повышение его концентрации в крови
	Антидепрессанты - избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина, Трициклические антидепрессанты	Усиление метаболизма антидепрессантов, снижение их концентрации в крови. Замедление метаболизма карбамазепина и повышение его содержания в крови
	Нейролептики (галоперидол и другие бутирофеноны)	Усиление метаболизма галоперидола, снижение его концентрации в крови с ослаблением действия
	Гексамидин, дифенин, вальпроевая кислота	Ускорение метаболизма противосудорожных препаратов под влиянием карбамазепина и снижение их концентрации в крови. Одновременно снижается концентрация в крови карбамазепина. Возможно повышение концентрации в крови вальпроевой кислоты и дифенина с развитием токсических явлений
	Мышечные релаксанты	Усиление действия мышечных релаксантов
	Диуретики	Возможно развитие гипергидропексического синдрома
	Клоназепам	Не оказывает влияния на уровень карбамазепина в крови
	Теофиллин	Ускорение метаболизма теофиллина и снижение его эффекта
	Эритромицин Циметидин Изониазид	Замедление метаболизма карбамазепина, повышение его концентрации в крови с возможным развитием токсических эффектов
	Тетрациклины	Ослабление терапевтического эффекта карбамазепина
Фармакодинамика	Антидепрессанты - необратимые ингибиторы МАО	Сочетать нельзя из-за возможности развития тяжелых побочных эффектов
	Трициклические антидепрессанты	Потенцирование основного действия и побочных эффектов антидепрессантов
	Сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы	Возможно усиление брадикардии, а также угнетение атриовентрикулярной проводимости
	Алкоголь	Усиление угнетающего влияния на ЦНС

	Фуразолидон Изониазид	Сочетать нельзя из-за возможности появления токсических эффектов. Усиление токсического действия изониазида на печень
Вальпроевая кислота		
Метаболизм	Карбамазепин	Сочетание возможно, однако из-за нарушения метаболизма обоих препаратов могут отмечаться токсические эффекты
	Бензодиазепины	Угнетение метаболизма бензодиазепинов и повышение их концентрации в крови с усилением основного и побочного действия препаратов
	Пароксетин (паксил)	Повышение содержания пароксетина в крови
Фармакодинамика	Нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные препараты, алкоголь	Усиление действия нейролептиков, антидепрессантов, противосудорожных препаратов и алкоголя под влиянием вальпроевой кислоты
Верапамил		
Метаболизм	Рифампицин	Рифампицин ускоряет метаболизм верапамила, снижает его концентрацию в крови и уменьшает терапевтическое действие
Выделение	Сердечные гликозиды	Уменьшение выделения сердечных гликозидов, повышение их концентрации в крови с развитием токсических эффектов
Фармакодинамика	Бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты, ингаляционные анестетики	Возможно появление нежелательных эффектов в виде брадикардии, гипотензии, атриовентрикулярной блокады и сердечной недостаточности
	Бета-адреномиметики	Уменьшение побочного действия бета-адреномиметиков
	Трициклические антидепрессанты	Возможно нарушение сердечной проводимости
	Диуретики	Комбинация рациональна. Действие диуретиков усиливается
	Антидепрессанты - ингибиторы МАО	Сочетать нельзя
	Препараты кальция	Устраняют гипотензивный эффект верапамила, но не влияют на его антиаритмическое действие
	Гипотензивные средства	Возможна синусовая брадикардия
	М-холиноблокаторы	Уменьшение брадикардии, вызываемой верапамилом
Нифедипин		
Метаболизм	Хинидина сульфат	Значительное снижение концентрации хинидина сульфата в крови
	Циметидин	Значительное повышение концентрации нифедипина в крови под влиянием циметидина

Выделение	Сердечные гликозиды	Уменьшение выделения сердечных гликозидов и повышение их концентрации в крови с возможным развитием токсических эффектов
Фармакодинамика	Бета-адреноблокаторы	Усиливается антиангинозное и антигипертензивное действие. Комбинированное применение безопасно
	Диуретики	Усиление действия диуретиков, сочетание рационально
	Гипотензивные препараты	Усиление действия гипотензивных средств, сочетание рационально
	Алкоголь, ингаляционные анестетики, нитраты	Усиление гипотензии
	Препараты кальция	Антагонизм, ослабление терапевтического действия нифедипина

Литература

1. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 528с.

2. Балткайс Я. Я., Фатеев В. А. Взаимодействия лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1991. – 304 с.

3. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепахин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М., 1997. – 530 с.

4. Brosen K. Nord J Psychiat 1993; 47 (Suppl.): 21–6.

5. Ciraulo DA, Shader RL, Greenblatt PJ. Drug interactions in psychopharmacology. In: Manual of Psychiatric therapeutic. Ed. Shader R. Little Brown and Comp (Inc.) 1994; 193–8.

6. Lane RM. International Clinical Psychopharmacology 1996; 11(Suppl.5): 31–61.

7. Carson SW. Psychopharmacology Bulletin 1996; 32(4): 55–568.

8. Райский В. Н. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.

9. Справочник Видаль "Лекарственные препараты в России". М.: Астра Фарм Сервис, 1995. – 1166 с.

Приложение 2. Вопросы для самоконтроля

1. Опишите основные принципы психофармакотерапии.
2. Почему важно учитывать межлекарственные взаимодействия?
3. Каковы механизмы метаболизма психотропных препаратов?
4. Существуют ли другие пути взаимодействия препаратов, кроме метаболизма в печени?
5. Назовите клинически важные признаки (особенности пациента) которые необходимо учитывать при прогнозировании межлекарственных взаимодействий?
6. Назовите два важных метаболических взаимодействия, которые необходимо учитывать при планировании терапии.
7. В чем заключается значение «терапевтического индекса»?
8. Каковы наиболее частые пути взаимодействия психотропных препаратов?
9. Каким образом психиатр может свести к минимуму побочные эффекты, возникающие при лекарственных взаимодействиях?
10. Что такое «антипсихотические препараты»?
11. Перечислите типичные нейролептики различных химических классов, определите их относительную эффективность в аминазиновом эквиваленте и укажите обычный диапазон суточных доз для перорального приема.
12. Опишите механизм действия типичных нейролептиков?
13. Перечислите основные показания к назначению антипсихотических препаратов.
14. Перечислите основные побочные эффекты типичных нейролептиков.
15. Связана ли антипсихотическая активность нейролептиков с их побочными эффектами?
16. Опишите принципы лечения острой дистонии и нейролептического псевдопаркинсонизма.
17. Опишите принципы лечения акатизии.
18. Опишите принципы лечения антихолинергических побочных эффектов.
19. Как лечится гипотония, развившееся вследствие назначения нейролептиков?
20. Опишите принципы лечения типичными нейролептиками.
21. Опишите подход к пациентам, не отвечающим на терапию нейролептиками.
22. Что такое «терапевтическое окно» при лечении типичными нейролептиками.
23. Как понимать комплаенс при лечении антипсихотическими средствами.
24. Каково значение определения уровня нейролептиков в сыворотке плазмы пациентов?
25. Назовите возможные проблемы взаимодействия между нейролептиками и другими лекарственными средствами?
26. Что такое «поздняя дискинезия»?
27. Как предотвращать позднюю дискинезию?
28. Каким образом следует купировать позднюю дискинезию?
29. Опишите злокачественный нейролептический синдром.
30. Опишите лечение злокачественного нейролептического синдрома.
31. Опишите побочные эффекты клозапина.
32. Назовите основные атипичные антипсихотические средства.
33. Опишите механизм действия атипичных антипсихотических средств.
34. Назовите основные побочные эффекты атипичных антипсихотических средств.
35. Назовите препараты «первого ряда» для лечения психозов.
36. Опишите преимущество амисульприда (солиана) по сравнению с другими антипсихотическими средствами.
37. На какие симптомы воздействуют антидепрессанты?

38. Какие клинические признаки указывают на необходимость применения антидепрессантов?

39. Каковы клинические эффекты антидепрессантов?

40. Каковы механизмы действия антидепрессантов?

41. Могут ли антидепрессанты использоваться совместно с психотерапией?

42. Назовите основные классы антидепрессантов.

43. Опишите ТЦА.

44. Что такое СИОЗС?

45. В чем проявляется взаимоотношение между ИМАО и тирамином.

46. Чем определяется выбор того или иного антидепрессанта.

47. Как влияют антидепрессанты на сексуальную функцию.

48. Каким образом антидепрессанты влияют на массу тела пациента.

49. В чем проявляются неврологические побочные эффекты при лечении антидепрессантами.

50. Опишите потенциальные кардиологические побочные эффекты при лечении ТЦА.

51. Какие антидепрессанты имеют минимальные побочные эффекты?

52. Что важно помнить об ИМАО?

53. Каким образом можно комбинировать антидепрессанты?

54. Опишите подтипы депрессии, которые необходимо учитывать при выборе того или иного антидепрессанта.

55. Какие антидепрессанты лучше использовать при атипичной депрессии?

56. Опишите терапевтическую стратегию при депрессии, резистентной к лечению.

57. Какие антидепрессанты лучше назначать при генерализованном тревожном расстройстве?

58. Какие антидепрессанты предпочтительно назначать при паническом расстройстве?

59. Какие антидепрессанты назначаются психотической депрессии?

60. Какие антидепрессанты назначаются при биполярном расстройстве?

61. Какие антидепрессанты назначаются при расстройствах личности?

62. Какие антидепрессанты назначают при обсессивно – компульсивном расстройстве?

63. Что следует делать, если медикаментозное лечение депрессии оказывается неудачным?

64. Каким образом следует осуществлять переход на антидепрессант другого класса?

65. Опишите схему лечения резистентной депрессии.

66. Какие дополнительные препараты следует назначить для усиления антидепрессивного эффекта?

67. Опишите некоторые эффективные комбинации антидепрессантов.

68. Опишите этапы лечения антидепрессантами.

69. Какова длительность лечения антидепрессантами при депрессивном расстройстве?

70. В каких ситуациях необходимо поддерживающее лечение антидепрессантами?

71. Почему важно постепенное снижение дозы при лечении антидепрессантами?

72. В чем состоит риск длительного лечения антидепрессантами?

73. Какие психические состояния («двойной диагноз») влияют на медикаментозное лечение депрессии?

74. Какие межлекарственные взаимодействия влияют на лечение антидепрессантами?

75. Какое значение для терапии антидепрессантами имеют сопутствующие соматические заболевания?

76. Что такое нормотимики?

77. Назовите основные нормотимики, используемые в клинической практике.

78. При каких состояниях используются нормотимики?

79. Какие показатели оцениваются перед назначением нормотимиков.
80. Расскажите о механизме действия нормотимиков.
81. Опишите клинику маниакального эпизода.
82. Какие лекарственные средства назначаются при остром маниакальном эпизоде?
83. Опишите клинику биполярного аффективного расстройства.
84. Какие препараты назначаются при депрессии в рамках биполярного аффективного расстройства.
85. Почему при биполярных расстройствах важна длительная поддерживающая терапия?
86. Каковы цели поддерживающей терапии при БПР?
87. Каким образом проводится поддерживающая терапия?
88. Расскажите о клинически значимой фармакодинамике нормотимиков.
89. Расскажите о значимых межлекарственных взаимодействиях нормотимиков.
90. Каковы клинические проявления литиевой токсичности?
91. Как купируются проявления литиевой токсичности?
92. Расскажите о купировании побочных эффектов нормотимиков.
93. Влияет ли возраст пациента на стратегию использования норматимиков?
94. Какие лекарственные средства, помимо стандартных, можно использовать в качестве нормотимиков.
95. Что такое анксиолитики?
96. Каков механизм действия бензодиазепинов?
97. Каким образом подбираются бензодиазепины?
98. Опишите влияние бензодиазепинов на фазы сна.
99. Какие побочные эффекты наблюдаются при приеме бензодиазепинов?
100. В чем состоит риск при лечении бензодиазепинами?
101. как следует отменять бензодиазепины?
102. Что такое ребаунд эффект?
103. Как проявляется синдром отмены при лечении бензодиазепинами?
104. Какие препараты используются для лечения тревожных расстройств?
105. Укажите показания к назначению гипнотических средств.
106. Дайте определение преходящей бессонницы.
107. Какая терапия рекомендуется при преходящей бессоннице?
108. Как проводится лечение хронической бессонницы?
109. Почему нельзя назначать гипнотики на длительный срок?
110. Как подбираются гипнотики в клинической практике?
111. Какие препараты эффективны при нарушении засыпания?
112. Какие препараты эффективны при ночных и ранних утренних пробуждениях.
113. Каковы наиболее частые побочные эффекты агонистов бензодиазепиновых рецепторов?
114. Каковы рекомендации по использованию гипнотиков у пожилых пациентов?
115. Какое влияние оказывают гипнотики на качество сна?
116. Каковы механизмы действия бензодиазепиновых гипнотиков?
117. Каковы механизмы действия небензодиазепиновых гипнотиков?
118. Какие психотропные препараты, помимо гипнотиков, следует использовать при бессоннице?
119. Какие нормотимики используют в качестве гипнотиков?
120. Какие препараты не следует использовать в качестве снотворных средств?
121. Перечислите стимуляторы, которые используются в психиатрической практике?
122. Расскажите о физиологических эффектах стимуляторов.
123. Расскажите о клинических показаниях к назначению стимуляторов.

124. В каких ситуациях лечение стимуляторов является неуместным?

125. Перечислите наиболее частые проблемы, связанные с назначением стимуляторов.

126. Дайте характеристику ноотропным средствам?

127. Опишите преимущество Церебролизина® при лечении органических психических расстройств.

128. Какие препараты эффективны в лечении аутизма?

129. Какие препараты назначаются при расстройстве с дефицитом внимания и гиперактивностью?

130. Каково медикаментозное лечение энуреза?

131. Какие факторы предрасполагают к развитию у подростка зависимости от психоактивных веществ?

132. Какие препараты могут вызвать делирий?

133. Назовите препараты для лечения болезни Альцгеймера?

134. Каково лечение параноидного расстройства?

135. Какова роль антипсихотических средств в лечении биполярного расстройства?

136. Какие препараты назначаются при социальной фобии?

137. Каким образом лечится обсессивно – компульсивное расстройство?

138. Что представляет собой лечение алкогольного синдрома отмены?

139. Существуют ли эффективные фармакологические подходы для лечения алкогольной зависимости после купирования синдрома отмены?

140. Что следует учитывать при назначении препаратов пациентам, страдающим расстройством, связанным с употреблением психоактивных веществ (при «двойном диагнозе»)?

141. Необходимо ли назначать психотропные средства (какие?) при патологической склонности к азартным играм?

142. В чем состоит лечение ипохондрии?

143. Используются ли психотропные препараты для лечения расстройств личности?

144. Какие лекарственные вещества используются в лечении предменструального синдрома?

145. Что необходимо учитывать при назначении психотропных средств беременным женщинам?

146. Что необходимо учитывать при назначении психотропных средств кормящим матерям?

147. Какие биологические виды лечения применяются при послеродовых психических расстройствах у женщин?

148. Как изменяется с возрастом выбор психотропных препаратов?

149. Какие препараты рекомендуются для лечения психозов у пожилых больных?

150. Какие препараты используются для купирования агрессивного поведения?

Сведения об авторах

Сыропятов Олег Геннадьевич – академик Крымской АН, профессор, доктор медицины (Латвия), доктор медицинских наук (РФ, Украина), профессор курса психиатрии Украинской военно – медицинской академии МО Украины. Президент Российского общества биопсихиатрии. Член Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP).

Дзеружинская Наталия Александровна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины. Член Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP).

Аладышева Елена Игоревна – врач – психиатр Института профилактической медицины (г. Харьков)